

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Identificación de factores determinantes en el uso de
antibióticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Díaz Ruiz

Director

Juan Ignacio Sánchez Díaz

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Identificación de factores determinantes en el uso de
antibióticos en una unidad de cuidados intensivos
pediátricos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Díaz Ruiz

Director

Juan Ignacio Sánchez Díaz

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Identificación de factores determinantes en el uso de antibióticos en una
unidad de cuidados intensivos pediátricos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Díaz Ruiz

DIRECTOR

Juan Ignacio Sánchez Díaz

Madrid 2021

Para mis hijos Carmen y Antonio

Agradecimientos

Este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo y la ayuda de mucha gente. Ante todo, quiero dar las gracias a mi director, el Dr. Juan Ignacio Sánchez Díaz, por animarme a realizar esta tesis y aceptar dirigirla. Gracias por el apoyo, los consejos y por tu paciencia. Y sobre todo por confiar en mí.

Gracias al Dr. Agustín Gómez de la Cámara, director de la Unidad Central de Investigación y Ensayos clínicos del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, por su disponibilidad, cercanía y ayuda para la elaboración del diseño y la metodología del estudio. Y sobre a Cristina Martín-Arriscado Arroba, de la Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre, por su inestimable ayuda en la realización del análisis estadístico del trabajo y resolver todas las dudas que han ido surgiendo a lo largo del tiempo.

Gracias a todo el personal de la UCIP del Hospital 12 de Octubre: enfermería, auxiliares y médicos. Gracias a mis compañeros: Vicky, Sylvia, Ana, Alba, Olga, Marta, Luisa, Rosa, Arancha, Manu, Edu, Nelly y Lidia por apoyarme en este viaje, ayudarme en todo momento, escuchar mis dudas y alegrarse por mis logros. Quiero dar las gracias también a todos los niños enfermos y las familias que se han cruzado en mi camino desde que empecé mi formación como pediatra, porque ellos son el verdadero motivo y la inspiración para seguir investigando y trabajando por darles la mejor atención posible.

Gracias a mis padres y hermanos, por ser los pilares fundamentales de mi vida y enseñarme las cosas que de verdad son importantes.

Gracias a mis amigas del colegio, la universidad y mis coRs, por vuestro apoyo incondicional a lo largo de todos estos años.

Y, por último, Antonio, mi pareja y mi mejor amigo, porque, aunque nos dediquemos a cosas muy diferentes, sin ti nunca lo hubiese conseguido.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| I. RESUMEN | 9 |
| II. SUMMARY | 12 |
| III. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS | 15 |
| IV. INTRODUCCIÓN | 17 |
| I. USO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS (UCIP) | 18 |
| 1. Variabilidad en el uso de antibióticos..... | 19 |
| 2. Vigilancia de la infección en UCIP..... | 19 |
| 3. Marco teórico del uso temprano de antibióticos en pacientes graves..... | 20 |
| 4. Biodisponibilidad de los antibióticos en el paciente pediátrico crítico..... | 22 |
| 5. Factores determinantes en el inicio y mantenimiento del tratamiento antibiótico..... | 24 |
| 6. Factores que contribuyen al fracaso en el tratamiento..... | 26 |
| 7. Estrategias en el manejo del antibiótico | 26 |
| 7.1 Elección del tratamiento..... | 27 |
| 7.2 Optimización y duración del tratamiento..... | 27 |
| 7.3 Pauta de tratamiento..... | 29 |
| 7.4 Optimización de la dosis..... | 29 |
| 7.4.1 Administración en infusión continua y extendida..... | 29 |
| 7.4.2 Monitorización plasmática de los antibióticos..... | 30 |
| 7.4.3 Model Informed Precision Dosing | 30 |
| II. INFECCIÓN BACTERIANA EN UCIP | 31 |
| 1. Infección adquirida en la comunidad..... | 31 |
| 1.1. Sepsis..... | 32 |
| 1.2. Neumonía adquirida en la Comunidad..... | 37 |
| 1.3. Infecciones del Sistema Nervioso Central..... | 42 |
| 2. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria..... | 48 |
| 2.1 Infección asociada a catéter..... | 50 |
| 2.2 Infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica..... | 54 |
| 2.3 Infección de orina asociada a sonda vesical..... | 59 |
| 2.4 Prevención de la infección nosocomial..... | 60 |

| | |
|--|-----|
| III. INFECCIÓN POR GÉRMENES MULTIRRESISTENTES (MDR) | 63 |
| 1. Mecanismos de resistencia..... | 63 |
| 2. Impacto de las infecciones MDR..... | 64 |
| 3. Epidemiología..... | 65 |
| 4. Factores de riesgo de infecciones MDR..... | 66 |
| IV. PAPEL DE LOS BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN | 66 |
| 1. Proteína C Reactiva..... | 66 |
| 2. Procalcitonina..... | 68 |
| 3. MR-Pro-Adrenomedulina..... | 70 |
| 4. Otros biomarcadores..... | 71 |
| V. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS | 74 |
| VI. OBJETIVOS | 77 |
| VII. MATERIAL Y MÉTODOS | 79 |
| 1. Diseño del estudio..... | 79 |
| 2. Marco y población a estudio..... | 79 |
| 3. Protocolo y procedimiento del estudio..... | 80 |
| 4. Descripción de variables..... | 87 |
| 5. Consideraciones éticas..... | 94 |
| 6. Proceso de datos y análisis estadístico..... | 94 |
| VIII. RESULTADOS | 99 |
| I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA | 99 |
| 1. Pacientes..... | 99 |
| 2. Uso de dispositivos invasivos..... | 102 |
| 3. Análisis descriptivo de las infecciones..... | 103 |
| 4. Características de los episodios de antibioterapia..... | 118 |
| II. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO | 123 |
| 1. Análisis comparativo de los grupos con y sin antibiótico..... | 123 |
| 2. Factores asociados al inicio de la antibioterapia..... | 126 |
| III. FACTORES DETERMINANTES EN EL MANTENIMIENTO DE LA ANTIBIOTERAPIA EN AUSENCIA DE INFECCIÓN BACTERIANA | 128 |
| 1. Análisis comparativo de los pacientes con una pauta prolongada y una pauta restrictiva de antibioterapia en ausencia de infección bacteriana..... | 128 |
| 2. Factores asociados con el mantenimiento del antibiótico..... | 130 |

| | |
|--|------------|
| IV. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA..... | 132 |
| 1. Análisis comparativo de los grupos con y sin infección bacteriana..... | 132 |
| 2. Factores predictores de infección bacteriana..... | 134 |
| 3. Factores predictores de infección nosocomial..... | 136 |
| V. VALORACIÓN DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA..... | 140 |
| 1. Proteína C Reactiva..... | 140 |
| 2. Procalcitonina..... | 144 |
| 3. Recuento leucocitario..... | 148 |
| 4. Rendimiento diagnóstico de la PCR y la PCT en la detección de sepsis..... | 151 |
| IX. DISCUSIÓN..... | 154 |
| 1. Análisis descriptivo de la serie..... | 155 |
| 1.1 Infecciones adquiridas en la comunidad..... | 155 |
| 1.2 Infecciones nosocomiales..... | 158 |
| 1.3 Manejo de la antibioterapia..... | 160 |
| 2. Factores determinantes en el inicio del antibiótico..... | 163 |
| 3. Factores determinantes en el mantenimiento del antibiótico..... | 165 |
| 4. Factores de riesgo de infección bacteriana..... | 169 |
| 4.1 Infección relacionada con la asistencia sanitaria..... | 170 |
| 5. Correlación entre los factores determinantes del inicio del antibiótico y los factores de riesgo de infección bacteriana..... | 177 |
| 6. Biomarcadores..... | 178 |
| 6.1 Proteína C Reactiva..... | 178 |
| 6.2 Procalcitonina..... | 180 |
| 6.3 Recuento leucocitario..... | 184 |
| 6.4 Comparación de los biomarcadores de infección..... | 185 |
| 6.5 Papel de los biomarcadores en el diagnóstico de sepsis..... | 186 |
| X. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO..... | 189 |
| XI. CONCLUSIONES..... | 192 |
| XII. CONFLICTO DE INTERESES..... | 195 |
| XIII. ÍNDICE DE TABLAS..... | 195 |
| XIV. ÍNDICE DE FIGURAS..... | 198 |
| XV. ANEXOS..... | 200 |
| XVI. BIBLIOGRAFÍA..... | 205 |

I. RESUMEN

Introducción y objetivos

Los antibióticos son de los medicamentos más utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Para mejorar la toma de decisiones respecto su manejo es fundamental conocer los factores que influyen en el inicio del antibiótico y la prolongación de este cuando no existe evidencia de infección bacteriana. Adicionalmente, poder disponer de datos objetivos que orienten la toma de decisiones.

El objetivo principal de este trabajo es analizar qué factores influyen en el inicio del antibiótico y la prolongación de dicho tratamiento en ausencia de datos objetivos de infección bacteriana, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como infecciones nosocomiales, en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de un hospital terciario. Los objetivos secundarios son detectar variables predictoras de infección bacteriana en global (adquirida en la comunidad y asociada a la asistencia sanitaria) y en las infecciones nosocomiales de forma independiente en dicha población; describir la patología infecciosa adquirida en la comunidad y asociada con la asistencia sanitaria y valorar la utilidad de los reactantes de fase aguda como variable predictora de infección bacteriana.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo de cohortes, de un solo centro, en el que se incluyeron los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital 12 de Octubre desde febrero de 2018 hasta febrero de 2019. Se dividieron los pacientes según si habían sido diagnosticados de una infección bacteriana o no durante el ingreso y se analizaron los factores de riesgo de infección bacteriana e infección nosocomial en dicha cohorte. En segundo lugar, se analizaron qué variables se asociaban con el inicio de la antibioterapia para contrastarlos con los factores predictores de infección. En los pacientes que habían recibido antibiótico, pero no habían sido diagnosticados de una infección bacteriana, se analizaron los factores predisponentes a recibir antibiótico durante más de 72 horas. Por último, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), curva ROC, cociente de probabilidad positivo (LR positivo) y cociente de probabilidad negativo (LR negativo) para diferentes biomarcadores de infección (Proteína C Reactiva, Procalcitonina, recuento leucocitario) en 3 determinaciones (con la sospecha de infección, a las 24 horas, y a las

72-96 horas), para evaluar su rendimiento diagnóstico en la detección de infección bacteriana y la detección de sepsis.

Resultados

Desde febrero de 2018 hasta febrero de 2019 se incluyeron en el estudio 418 pacientes, con un rango de edad comprendido entre 0-18 años. El 16% (68) presentó una infección bacteriana adquirida en la comunidad, siendo las más frecuentes la neumonía, la sepsis y la meningitis; y el 15% (61) una infección nosocomial, siendo la más frecuente la bacteriemia de origen desconocido. El 41% (172) de los pacientes recibieron antibiótico, de los cuales el 66% (113) fue diagnosticado de una infección bacteriana. La fiebre, la presencia de un crecimiento bacteriano, los datos de infección localizada, un líquido orgánico patológico, un cuadro de bacteriemia/SIRS, la inmunodeficiencia/inmunosupresión, la presencia de una enfermedad neurológica, el valor de PRISM al ingreso, el valor de la PCR ante la sospecha de infección y los días de sonda vesical se detectaron como factores predictores de inicio de antibiótico. Al analizar los factores predictores de infección bacteriana, la edad, la presencia de una enfermedad neurológica u oncológica, la fiebre, el cuadro de bacteriemia/SIRS y el valor de la PCR inicial se asociaron de forma estadísticamente significativa con presentar una infección bacteriana. El 62,7% de los pacientes que recibieron antibiótico en ausencia de infección, recibieron dicho tratamiento durante más de 72 horas. La fiebre fue la única variable predictora significativa de mantener el antibiótico en ausencia de infección. En nuestro estudio hemos detectado la edad, el antecedente de prematuridad, la presencia de una enfermedad digestiva, el valor del PRISM, la fiebre, la inmunodeficiencia/inmunosupresión, la duración de los dispositivos invasivos (ventilación mecánica y catéter venoso central), la nutrición parenteral y el valor de la PCR inicial como factores de riesgo de infección nosocomial. La PCR, PCT y el recuento leucocitario mostraron una sensibilidad del 92%, 60% y 38%; especificidad del 54%, 73% y 78%; VPN de 84%, 82% y 75%; y un área bajo la curva ROC de 0,77, 0,7 y 0,47 respectivamente, para la detección de una infección bacteriana. Para el diagnóstico de sepsis, se calculó para la PCT una sensibilidad del 82%, especificidad del 87%, VPN 84% y un AUC de 0,9; valores superiores a los calculados para la PCR (sensibilidad del 72%, especificidad del 80%, VPN 79% y un AUC de 0,74).

Conclusiones

De acuerdo a nuestro estudio, los principales factores predictores independientes de iniciar tratamiento antibiótico fueron la fiebre, la presencia de un crecimiento bacteriano, presentar datos clínicos o radiológicos de infección localizada, un líquido orgánico patológico, la clínica compatible con bacteriemia, presentar un cuadro de SIRS, el valor del PRISM al ingreso,

la presencia de una enfermedad neurológica y el valor de la PCR inicial. Todos estos factores se asociaron de forma estadísticamente significativa con presentar una infección bacteriana, a excepción del valor del PRISM y la presencia de una inmunodeficiencia/inmunosupresión. Estos hallazgos muestran que se tiende a iniciar el tratamiento antibiótico en pacientes más graves o con riesgo de infecciones bacterianas invasivas. El único factor asociado al mantenimiento del antibiótico durante más de 72 horas en ausencia de criterios de infección fue la persistencia de fiebre. La PCR y la PCT mostraron una capacidad moderada a la hora de detectar infección bacteriana en la población estudiada, con una mejoría franca principalmente de la PCT en la detección de sepsis.

II. SUMMARY

Introduction and objectives

Antibiotics are among the most used drugs in the intensive care units, estimating its overuse up to 33% of cases. To improve the antibiotic management is essential to understand the factors involved in the initiation of these treatments and their maintenance when there is no evidence of infection; as well as to have objective tools to guide antimicrobial use.

The primary objective of this study is to determine factors involved in the initiation of the antibiotic treatment and its prolongation in a Pediatric Intensive Care Unit of a tertiary hospital. The secondary objectives are: to determine predictor variables of bacterial and nosocomial infection, to describe the infectious pathology, to investigate the accuracy of infection biomarkers for the diagnosis of bacterial infection and sepsis, and to calculate the optimal cut-point to predict infection.

Patients and methods

This research consists of an observational prospective cohort study conducted on the Pediatric Intensive Care Unit at Hospital 12 de Octubre between February 2018 and February 2019. All patients from birth to 18 years admitted to the PICU were eligible for inclusion, being classified according to the presence of bacterial infection during hospitalization. On this population this research has analyzed the risk factors of bacterial infection and has also performed an independent risk factors analysis of nosocomial infection. Next, the predictor variables of antibiotic initiation were studied, to contrast them with infection risk factors. Patients who received antibiotic treatment more than 72 hours without evidence of bacterial infection, were classified as either prolonged therapy or restrictive therapy. Predictor variables associated with the antibiotic prolongation in this group of patients were studied. At last, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and area under receiver operating curve (AUC ROC) for each infection biomarker (C-reactive Protein, Procalcitonin, leukocytes count) were calculated among our cohort of patients in three moments (suspected infection, 24 hours, 72-96 hours), to understand the accuracy of infection biomarkers for the diagnosis of bacterial infection and sepsis.

Results

Between February 1, 2018 and January 31, 2019, 418 patients were included in the study. 16% (68) of the patients fulfilled the criteria for bacterial acquired community infection. The

most common infections were pneumonia, sepsis and meningitis. A nosocomial infection was diagnosed in 15% (61) of the patients, and the most common was bacteriemia of unknown origin. A total of 172 (41%) patients were prescribed antibiotic, but only 113 (66%) were adjudicated a diagnosis of bacterial infection. Fever, positive bacterial culture, signs of local infection, pathological organic fluid, bacteriemia signs/SIRS, the presence of neurologic illness, immunodeficiency/immunosuppression, PRISM score at admission, PCR value (when suspecting infection) and duration of ureteral catheter were detected as independent predictors of antibiotic initiation. Multiple logistic regression analysis showed that independent predictors of bacterial infection included age, the presence of neurologic or oncologic illness, fever, bacteriemia signs / SIRS and PCR value when suspecting infection. Antibiotic therapy was continued more than 72 hours in 63% of the patients who did not fulfilled criteria of bacterial infection. Fever was the only variable significantly associated with prolonged therapy. In our study, age, history of prematurity, digestive illness, PRISM score at admission, immunodeficiency / immunosuppression, duration of invasive devices (mechanical ventilation and catheter venous central), parenteral nutrition and PCR value when suspecting infection were risk factors of nosocomial infection. Overall sensitivity was 60% for procalcitonin, 92% for C-reactive protein, and 38% for leukocyte count. Overall specificity was 73% for procalcitonin, 54% for C-reactive protein, and 78% for leukocyte count. Negative predictive value was 82% for procalcitonin, 84% for C-reactive protein and 75% for leukocyte count. The area under the receiver operating characteristic curve for C-reactive protein was greater than for procalcitonin (0.77 vs. 0.7) in the diagnosis of bacterial infection. In the detection of sepsis, procalcitonin showed 82% sensibility, 87% specificity, 87% negative predictive value and AUC of 0.9, greater than that for C-reactive protein (72% sensibility, 80% specificity, 79% negative predictive value and AUC 0,74).

Conclusions

According our study, fever, positive bacterial culture, signs of local infection, pathological organic fluid, bacteriemia signs / SIRS, immunodeficiency / immunosuppression, the presence of neurologic illness, PRISM score at admission, PCR value when suspecting infection and duration of ureteral catheter were detected as independent predictors of antibiotic initiation. All of these variables were significantly associated with the diagnosis of a bacterial infection, except for the PRISM score at admission and the presence of immunodeficiency / immunosuppression. That shows antibiotics are initiated in patients with severe illness or risk factors of invasive bacterial infections. Fever was the only predictor factor associated with prolonged therapy in the absence of bacterial infection. C-reactive protein and procalcitonin

showed a moderate diagnostic accuracy for bacterial infection diagnostic, with a significant improvement for sepsis detection.

III. Abreviaturas y acrónimos

| | |
|---------|--|
| AIC: | Criterio de Información de Akaike |
| AUC: | Area under curve (Área bajo la curva) |
| BIC: | Criterio de información Bayesiano |
| BGN: | Bacilo gram-negativo |
| BLEE: | Beta-lactamasa de espectro extendido |
| BRC: | Bacteriemia relacionada con catéter |
| CA: | Catéter arterial |
| CDC: | Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el control y prevención de enfermedades) |
| CVC: | Catéter venoso central |
| ECDC: | European Centre for Disease Prevention and Control (Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades) |
| ECMO: | Oxigenación con membrana extracorpórea |
| IC: | Intervalo de confianza |
| IDSA: | Infectious Diseases Society of America |
| IL: | Interleuquinas |
| IRAV: | Infección respiratoria asociada a ventilación |
| ITU: | Infección del tracto urinario |
| ITU-SV: | Infección del tracto urinario asociada a sonda vesical |
| LCR: | Líquido cefalorraquídeo |
| LR+: | likelihood ratio positiva (cociente de probabilidad positivo) |
| LR-: | likelihood ratio negativa (cociente de probabilidad negativo) |
| MDR: | Multidrug resistant |
| OMS: | Organización Mundial de la Salud |
| OR: | Odds ratio |
| PCR: | Proteína C reactiva |
| PCT: | Procalcitonina |
| RCP: | Reacción en cadena de la polimerasa |
| ROC: | Receiver operating characteristic |
| SA: | <i>Staphylococcus aureus</i> |

| | |
|-----------|---|
| SAMR: | <i>Staphylococcus aureus resistente a meticilina</i> |
| SECIP: | Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos |
| SEMICYUC: | Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias |
| SNC: | Sistema nervioso central |
| TAV: | Traqueobronquitis asociada a ventilador |
| TNF: | Factor necrosis tumoral |
| UCI: | Unidad de cuidados intensivos |
| UCIP: | Unidad de cuidados intensivos pediátricos |
| VPN: | Valor predictivo negativo |
| VPP: | Valor predictivo positivo |
| VM: | Ventilación mecánica |
| VMNI: | Ventilación mecánica no invasiva |
| VRS: | Virus respiratorio sincitial |

IV. INTRODUCCIÓN

I. Uso del tratamiento antibiótico en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)

Los antibióticos son de los medicamentos más utilizados en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). Este hecho viene determinado por diferentes factores. Unos relacionados con las características de las propias unidades, la elevada complejidad asistencial, la rapidez en la toma de decisiones o la baja tolerancia a la incertidumbre. Otros, debido a las características del paciente al que se le presupone un alto riesgo de recibir antibiótico, ya sea porque el ingreso se debe a una infección grave, por el mayor riesgo de presentar una infección relacionada con la asistencia sanitaria, por la frecuencia de inestabilidad hemodinámica o respiratoria o porque en ocasiones padecen una inmunodeficiencia crónica o adquirida (1). De esta forma, se ha estimado que entre un 40-80% de los pacientes que ingresan en UCIP reciben tratamiento empírico con antibióticos, lo que supone un sobreuso de hasta el 33% de los casos (2)(3)(5)(6). En España, un estudio reciente ha calculado una prevalencia de prescripción antimicrobiana del 69% en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (7).

Uno de los motivos que parece influir en el sobreuso de los antibióticos es la falta de criterios objetivos sobre cuando iniciar y cuánto tiempo mantener dichos fármacos una vez iniciados, independientemente de que exista o no documentación microbiológica. Existen evidencias de que el retraso en el inicio de la antibioterapia o la elección de un tratamiento empírico inadecuado se asocia con un aumento de la mortalidad en los pacientes con infección bacteriana grave (8) (9). Y, por otro lado, es conocido, el problema de salud pública que el sobreuso de antibióticos conlleva tanto por sus efectos deletéreos (toxicidad medicamentosa, aparición de infecciones por *Clostridium difficile*) como por el aumento de resistencias bacterianas que ocasionan (10). Otro campo de estudio actual es el impacto de los antibióticos de amplio espectro sobre la microbiota intestinal y su posible relación con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (11).

A día de hoy, no existe evidencia suficiente para que las recomendaciones guíen de forma precisa el manejo del tratamiento antibiótico (9) (12) (13) (14), por lo que en muchas ocasiones la decisión queda relegada a la experiencia del profesional y de los grupos. Existen evidencias de que la probabilidad de recibir antibiótico aumenta de forma progresiva con el tiempo de ingreso en UCIP (2) y que la prescripción de antibióticos no siempre es la correcta. En un estudio realizado en España se analizó si la pauta de antibioterapia prescrita era la adecuada (correcta indicación, dosis, espectro e intervalo), y los autores encontraron una adecuación del tratamiento en UCIP del 40,7%, más baja que la calculada para todo el servicio pediátrico (60,9%)

(7). Por estos motivos, en las últimas décadas se han publicado diferentes estudios originales, revisiones y guías, y se han desarrollado programas de optimización de antibioterapia con el objetivo de mejorar el uso de dichos fármacos.

1. Variabilidad en el uso de antibióticos

Existe una gran variabilidad en el uso de antibióticos entre los diferentes hospitales pediátricos (15), así como entre diferentes UCIPs (6). En los diferentes estudios realizados no se han detectado factores asociados al paciente o al hospital que expliquen estas diferencias, aunque sí se ha objetivado que aquellos hospitales que usan más antibióticos suelen presentar una mayor proporción de uso de amplio espectro (15).

En España se llevaron a cabo dos encuestas nacionales en el año 2014 para determinar si las características de las UCIPs influían en la prescripción de antibioterapia y en la puesta en marcha de programas de optimización de antibiótico, así como analizar las percepciones sobre las resistencias bacterianas y el uso de antibióticos por parte de los profesionales. Se objetivaron diferencias individuales en las prescripciones, así como diferencias respecto al manejo de antibioterapia, la reevaluación del tratamiento a las 72 horas de inicio del mismo y el uso de biomarcadores (procalcitonina) como guía en la toma de decisiones (16). Estas diferencias ponen de manifiesto la falta de unos criterios objetivos que guíen la práctica clínica diaria.

2. Vigilancia de la infección en UCIP en España

La vigilancia en salud pública, se define como el proceso de recogida sistemática, continua, análisis, interpretación, y difusión, de los datos referidos a un determinado evento relacionado con la salud, con objeto de utilizarlos en acciones sobre ella, para reducir la morbilidad y mortalidad, y mejorar la misma (17).

La vigilancia de la infección nosocomial es una herramienta fundamental que permite realizar una valoración de la calidad asistencial, implementar medidas de mejora y valorar el impacto de estas. Por otra parte, permite conocer las tasas de incidencia de las diferentes infecciones, detectar brotes epidémicos y analizar los cambios de los patrones de resistencia y sensibilidad de los gérmenes detectados (18). Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) se consideran un efecto adverso de los cuidados sanitarios y las tasas de incidencia de infección nosocomial están incluidas dentro de los indicadores de calidad establecidos por las Sociedades Españolas de Cuidados Intensivos de adultos (SEMICYUC) y pediátrica (SECIP) (Tabla 1) (19) (20).

Tabla 1. Indicadores de calidad de la SECIP referentes a las IRAS

| Indicador | Estándar propuesto |
|--------------------------------------|---|
| Bacteriemia asociada a catéter | <4 episodios/1000 días catéter |
| Infección respiratoria asociada a VM | <7 episodios neumonía/1000 días VM <3 episodios traqueobronquitis/1000 días VM |
| Tasa de ITU-SV | <4.5 episodios/1000 días SV |

VM: ventilación mecánica; SV: sonda vesical; ITU: Infección del tracto urinario

En España, a partir de los años 90, se inició el sistema EPINE (Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España), un sistema de vigilancia de la infección nosocomial llevado a cabo por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene Hospitalaria, realizando de forma anual un estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales. Cuatro años más tarde, desde la SEMICYUC se desarrolló el programa ENVIN, un sistema de vigilancia prospectivo en el que participan en el momento actual 197 UCIs de adultos y 26 pediátricas, recogiendo los datos durante 3 meses al año. Desde el año 2005 el sistema se denomina ENVIN-HELICS, tras adaptarse a la metodología europea del sistema de vigilancia denominado HELICS (*Hospitals in Europe link for infection control through surveillance*) que se lleva a cabo desde el año 2003 por el *European Center for Disease Control and Prevention* (ECDC) (21).

Respecto al uso antibioterapia en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, según los datos del informe ENVIN del 2019, la tasa de utilización de antibióticos fue del 73%, con una media de 1,96 antibióticos por paciente. El 36,2% de los pacientes recibió antibiótico para profilaxis, el 31,6% por una sospecha de una infección comunitaria, y el 31,5% por sospecha de una IRAS. En el 83,7% de los casos el antibiótico se inició de forma empírica, y este fue inadecuado en el 12,2%. Se suspendió de forma precoz en 18,1% y se llevó a cabo una reducción del espectro antibiótico en un 8,3% de los pacientes (22).

3. Marco teórico del uso temprano de antibiótico en pacientes graves

El empleo de antibióticos de forma empírica es fundamental en el tratamiento de pacientes con infecciones agudas potencialmente graves. La mortalidad en las infecciones bacterianas no solo está determinada por la infección en sí, sino también por la respuesta del huésped a la infección y la posible progresión a un Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO).

La última actualización de la *Surviving Sepsis Campaign Guidelines* publicada en 2021 recomienda la administración precoz de antibióticos (en la primera hora) en el caso de los pacientes con shock séptico o alta probabilidad de sepsis (recomendación fuerte), ya que esto ha demostrado disminuir la mortalidad. En los casos de los pacientes con una posible sepsis sin shock asociado, se recomienda realizar una investigación rápida, y si persiste o se confirma la sospecha de infección, iniciar la antibioterapia en las primeras 3 horas (recomendación débil) (9). Se ha evidenciado que la reducción de la mortalidad es mayor en aquellos pacientes con shock séptico respecto a los pacientes sin shock, y estudios observacionales han demostrado que, en los pacientes con sepsis sin shock, el intervalo para el inicio de antibiótico se puede ampliar a 3-5 horas sin que esto se asocie a un peor pronóstico (23) (25). Esta recomendación ha cambiado respecto a las guías previas del 2016, en las que la recomendación para todos los pacientes con sepsis, con o sin shock, era la administración en la primera hora (9).

Respecto al paciente pediátrico, las últimas guías publicadas sobre el manejo de la sepsis de 2020 también recomiendan el inicio de la antibioterapia en la primera hora en el paciente con shock séptico (recomendación fuerte), y en las 3 primeras horas en los que presentan sepsis sin shock (recomendación débil), ya que también se ha demostrado que el inicio precoz de antibióticos también reduce la mortalidad en este grupo de pacientes, con mayor riesgo por cada hora adicional que se retrasa (26) (27). Además, se ha demostrado que dicha estrategia reduce el tiempo de ingreso, acorta la duración de la disfunción orgánica, y disminuye la progresión del SDMO (26) (28).

En otras patologías también se ha demostrado que la antibioterapia precoz mejora los resultados, como es la meningitis bacteriana, en los que el retraso en la administración del antibiótico puede tener efectos deletéreos sobre el paciente (30). Varios estudios, realizados principalmente en población adulta, han mostrado que el retraso de más de 6 horas en el inicio del antibiótico se asocia con efectos adversos (31). En aquellos estudios realizados en niños, o que incluyen pacientes pediátricos en el análisis, los resultados son similares, evidenciando un aumento de la mortalidad con el retraso del antibiótico (32). Respecto al *Streptococcus pneumoniae*, el retraso en el inicio del antibiótico de más de 3 horas y el aislamiento de *Streptococcus resistente a la penicilina* también se han detectado como factores independientes predictores de mortalidad en el paciente adulto (33). En niños con neumonía adquirida en la comunidad que requieren ventilación mecánica (VM), el retraso en el tratamiento se asocia de forma independiente con mayor duración de VM y estancias más largas en UCIP y en el hospital (34). En el caso de los pacientes esplenectomizados y neutropénicos (en neutropenia inducida por quimioterapia, y aquella sin relación a un proceso oncológico, pero con alto riesgo de

infección grave) también se ha objetivado la importancia de la antibioterapia precoz, asociándose a menor necesidad de ingreso en UCIP, menores estancias hospitalarias y mejores tasas de supervivencia (35) (36) (37).

En las UCIPs la situación más frecuente es que el inicio del antibiótico no sea emergente, dando tiempo a realizar pruebas para el estudio del foco y recoger las muestras necesarias para cultivo. En un estudio publicado en 2013 en una UCI de pacientes quirúrgicos, se comparaba una estrategia de inicio precoz de antibioterapia ante pacientes con sospecha de infección, frente una actitud más conservadora (inicio de antibiótico tras obtener datos clínicos de infección). Los resultados evidenciaron que aquellos pacientes del segundo grupo recibieron una terapia antibiótica más apropiada y una duración más corta del tratamiento de forma significativa, sin aumento de la mortalidad (38). Resultados similares se han publicado recientemente en una UCI médica, en la que además han evidenciado una disminución de *Enterobacterias BLEE* (beta-lactamasa de espectro extendido) con el uso de una estrategia de antibioterapia conservadora (39).

4. Biodisponibilidad de los antibióticos en el paciente pediátrico crítico

El paciente crítico reúne una serie de características que complica el conseguir un tratamiento antibiótico eficaz (40). Los pacientes quemados, quirúrgicos complicados y con cardiopatías descompensadas presentan un aumento del volumen de distribución corporal, con dificultad para conseguir concentraciones plasmáticas del fármaco adecuadas. El aumento de la permeabilidad capilar también contribuye al aumento del volumen de distribución por aumento del tercer espacio, lo que afecta principalmente a los fármacos hidrofílicos (β -lactámicos, glucopéptidos, aminoglucósidos), con poca afectación sobre los antibióticos lipofílicos (macrólidos, fluorquinolonas) (41). La hipoalbuminemia, frecuente en pacientes críticos debido al aumento de la permeabilidad capilar y la disfunción hepática, afecta a aquellos antibióticos con alta tasa de unión a proteínas, lo que puede alterar su distribución y eliminación.

La situación de fracaso renal también afecta a las concentraciones de fármacos con eliminación renal, aumentando su vida media y su potencial toxicidad. Por otra parte, en situaciones de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) tiene lugar una situación de circulación hiperdinámica, y en ausencia de disfunción orgánica, se puede producir un aumento de la perfusión renal con un aumento del aclaramiento de los fármacos que se eliminan por dicha vía (42). La disfunción hepática también afecta al aclaramiento de algunos fármacos, principalmente a aquellos lipofílicos (43). La asistencia con ECMO también tiene impacto en la farmacocinética de los antibióticos, ya que aumenta el volumen de distribución de los fármacos

hidrofílicos, con una disminución de las concentraciones plasmáticas debido a la hemodilución. El impacto es mayor en niños pequeños, ya que estos tienen un volumen circulatorio menor. La concentración de antibióticos lipofílicos también puede verse afectada por un secuestro de dichos fármacos en el circuito (44). La mayoría de los estudios realizados acerca de la farmacocinética de antibióticos en paciente crítico son en pacientes adultos, siendo escasos los realizados en el paciente pediátrico. La tabla 2 resume las diferentes alteraciones fisiológicas que afectan a la farmacocinética en el paciente crítico.

Tabla 2. Alteraciones fisiopatológicas en el paciente crítico que afectan a la farmacocinética de los antibióticos

| Órgano / sistema | Fisiopatología |
|--------------------|---|
| Cardiocirculatorio | <ul style="list-style-type: none"> - Aumento / disminución del gasto cardiaco - Aumento de la permeabilidad capilar / tercer espacio - Hipoperfusión tisular - Cambios en el pH sanguíneo |
| Hepático | <ul style="list-style-type: none"> - Disminución del metabolismo del citP450 - Hipoalbuminemia - Colestasis - Aumento/disminución de la perfusión hepática |
| Renal | <ul style="list-style-type: none"> - Fracaso renal - Aumento de la tasa de filtración glomerular - Cambios en el pH urinario |
| Digestivo | <ul style="list-style-type: none"> - Enlentecimiento vaciado gástrico - Hipoperfusión esplácnica - Atrofia intestinal - Cambios en el pH gástrico e intestinal |
| Yatrogénico | <ul style="list-style-type: none"> - Ventilación mecánica - Administración de fármacos / líquidos - Circuitos extracorpóreos |

Adaptado: Willems J, Hermans E, Schelstraete P, Depuydt P, De Cock P. Optimizing the Use of Antibiotic Agents in the Pediatric Intensive Care Unit: A Narrative Review. *Paediatric Drugs*. 2021 Jan;23(1):39-53

El paciente pediátrico a su vez cumple una serie de características que dificultan el tratamiento, ya que existen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas, principalmente en el 1º año de vida. En el paciente neonatal existe una disminución en la glucuronidación hepática que va madurando los primeros meses de vida. La glucuronidación es esencial para la

detoxificación de diferentes fármacos, que necesitan conjugarse con ácido glucurónico para inactivarse y eliminarse. La función renal también está disminuida de forma significativa al nacimiento, con una disminución del filtrado glomerular que va aumentando de forma exponencial hasta alcanzar los valores normales de un adulto a los 2 años de vida. La tasa de filtrado glomerular renal es de unos 42-90 ml/min/1,73 m² a la semana de vida, y a partir del año 100-120 ml/min/1,73 m² (46).

Las características farmacodinámicas de los antibióticos se relacionan con la concentración del fármaco capaz de matar el germen patógeno. La medida más usada para evaluar la potencia del agente antibiótico es la Concentración mínima inhibitoria (CMI), la mínima concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento visible de la bacteria *ni vitro*. La farmacocinética y la farmacodinámica están íntimamente relacionadas para conseguir que el fármaco sea eficaz, y para esto es fundamental la dosificación adecuada. En niños nos encontramos con otro limitante, ya que las dosis de fármacos utilizados en pediatría se basan en dosis de adultos o de niños mayores, que se extrapolan según el peso o superficie corporal (47).

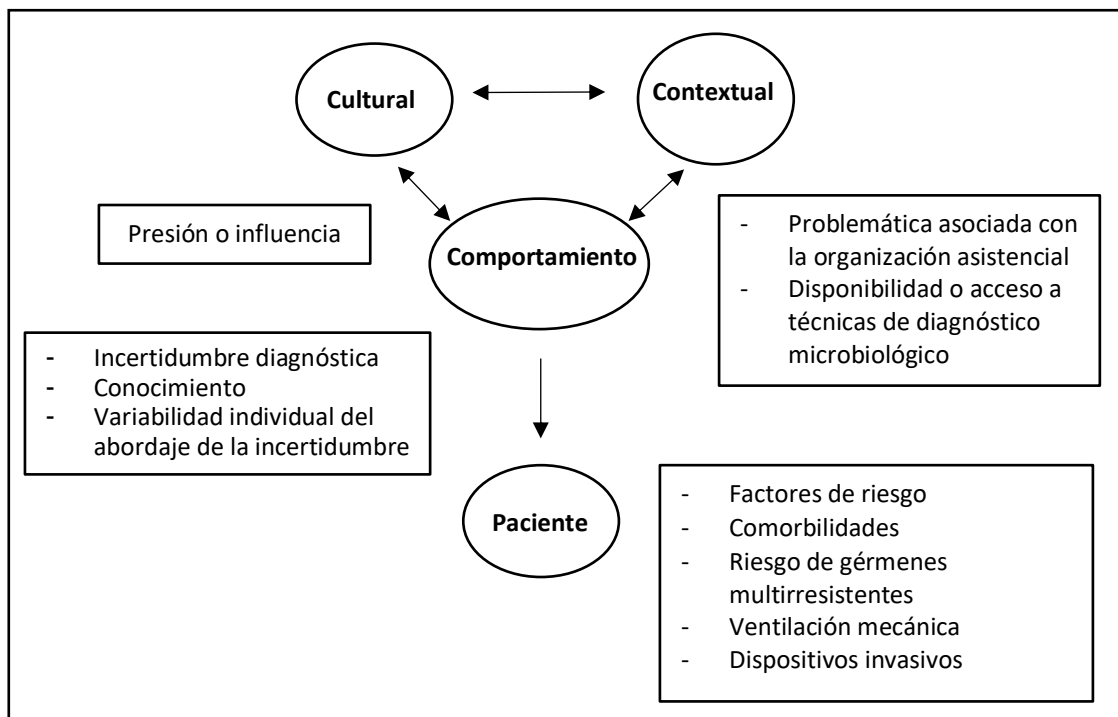
5. Factores determinantes en el inicio y el mantenimiento del tratamiento antibiótico

En la toma de decisiones del inicio de antibioterapia son varios los factores que pueden influir. Existe un componente cultural, debido a la presión o influencia social, así como las prácticas habituales y formación recibida en las diferentes zonas. La problemática asociada con la organización asistencial, así como la disponibilidad de técnicas de diagnóstico microbiológico o determinados biomarcadores también influyen en la prescripción del tratamiento. Y, por último, hay un componente profesional de conocimiento, experiencia, formación y manejo de una situación de incertidumbre diagnóstica. A esto se añade el paciente individual, que va a presentar una serie de factores de riesgo y una serie de síntomas y signos que orientan en la toma de decisiones (Figura 1) (48).

La decisión de iniciar antibiótico se basa en 3 pilares: el grado de sospecha diagnóstica, el riesgo de retrasar el inicio del tratamiento y las consecuencias del uso de antibióticos sobre la selección bacteriana (38). Estudios publicados en adultos han mostrado que la leucocitosis y un score APACHE alto se asocian con la decisión de iniciar el antibiótico empírico (49). La mayor edad, la gravedad de la enfermedad, la ventilación mecánica, la presencia de respuesta inflamatoria sistémica y los días de ingreso han demostrado asociación con el uso prolongado

de tratamiento empírico, es decir, mantener los antibióticos más de 3-4 días sin que exista un diagnóstico de infección bacteriana (49) (50) (51).

Figura 1. Factores que afectan a la toma de decisiones en el tratamiento antibiótico



En el paciente pediátrico, se ha identificado que la severidad de la enfermedad, la presencia de inmunodeficiencia, la menor edad del paciente, la existencia de cultivos bacterianos positivos, la persistencia de leucocitosis y la presencia de una infección nosocomial conllevan a alargar el tratamiento antibiótico (52) (53), aunque los resultados de dichos estudios son de encuestas realizadas a médicos especialistas en cuidados intensivos pediátricos e infectología.

6. Factores que contribuyen al fracaso en el tratamiento

El fallo en la antibioterapia puede tener un impacto muy negativo, con un aumento de la mortalidad y complicaciones en el paciente. Los fallos en el tratamiento antibiótico pueden ser debido a muchos factores (54) (55):

- Relacionados con el paciente: defectos en la respuesta inmunitaria a la infección.
- Relacionados con el organismo: microorganismos resistentes al tratamiento.
- Relacionados con la enfermedad: tratamiento empírico inadecuado, ausencia de control del foco o infección secundaria nosocomial.

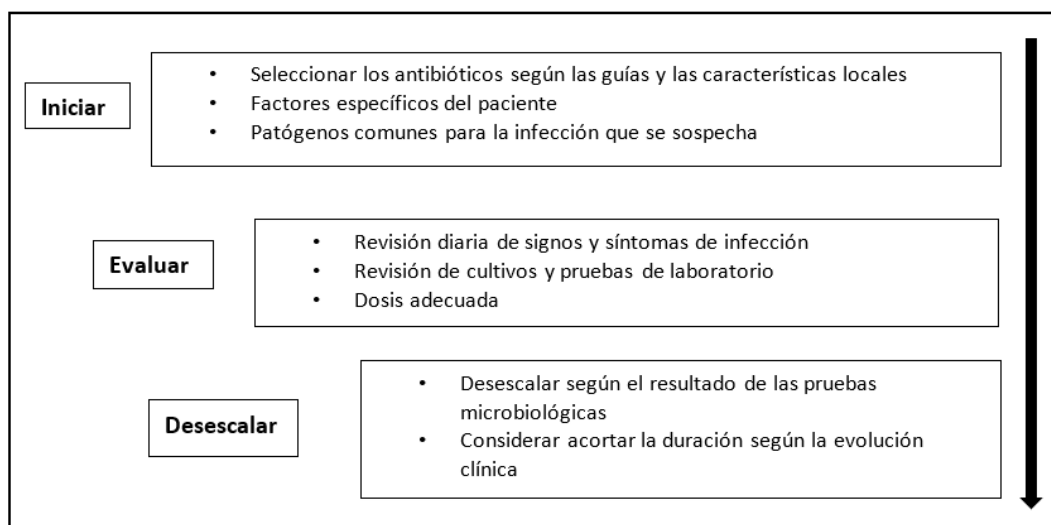
- Relacionados con el fármaco: concentración plasmática inadecuada, dosis, vía de administración o duración inadecuada, interacciones con otros fármacos o almacenamiento o preparación del fármaco inadecuada.

7. Estrategias en el manejo de antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos

En el momento actual, la reducción de la presión de selección de gérmenes es una prioridad internacional, por lo que es necesario el desarrollo de iniciativas orientadas a conseguir un uso racional de los antibióticos. Desde la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) se han establecido una serie de estrategias basadas en la evidencia científica disponible, con el objetivo de mejorar el uso apropiado de los antibióticos, incluyendo la selección de los antibióticos más óptimos, la duración del tratamiento, la dosis adecuada y la ruta de administración (56) (57). Dentro de estas recomendaciones surge la necesidad de crear programas de optimización de antibióticos (*Antimicrobial Stewardship*) que permitan mejorar el uso apropiado de antibióticos y conseguir resultados en la salud de los pacientes (58) (59).

En España, en el año 2012 la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), junto con la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicaron un documento de consenso sobre las bases de un programa de optimización de antibióticos que se denominó PROA (60), y que dos años más tarde se estableció como un pilar fundamental en el desarrollo de un Plan de acción nacional contra las resistencias antimicrobianas (PRAN) llevado a cabo desde el Ministerio de Salud y la Agencia Española del Medicamento (59) (61). El uso de dichos programas de optimización ha mostrado, en pacientes adultos, conseguir una reducción de los tratamientos innecesarios sin aumento de la mortalidad con una evidencia alta (62). En el paciente pediátrico, cada vez son más los estudios que apoyan la implementación de dichos programas, consiguiendo una disminución de los días de antibiótico total, una disminución de los días de antibiótico en los casos con cultivos negativos y una disminución en el uso de antibioterapia de amplio espectro (63).

Sobre las diferentes medidas a nivel del manejo antibiótico, aunque existe un gran consenso respecto las recomendaciones establecidas, las estrategias más óptimas no se han definido de forma clara. Basándose en las estrategias comentadas a continuación, se ha propuesto un esquema a seguir en la optimización de la antibioterapia para mejorar todos estos puntos (65) (Figura 2).

Figura 2. Esquema en el manejo antibiótico

Adaptado de Champion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-escalation. J Intensive Care Med. 2018 Dec;33(12):647-655

7.1. Elección del tratamiento

El uso de un tratamiento empírico apropiado es clave para la disminución de la mortalidad en los cuadros de sepsis y shock séptico, neumonía y meningitis (9) (12) (66) (67). El tratamiento empírico debe seleccionarse teniendo en cuenta los patrones de resistencias microbiológica local, los gérmenes patógenos más frecuentes asociados con el foco de infección y los factores de riesgo del paciente de presentar gérmenes menos frecuentes o resistentes (9). El conocimiento de las resistencias locales es crucial, ya que estas pueden diferir entre distintas regiones, grupos de edad, unidades hospitalarias y hospitales; por lo que es muy importante la monitorización de estas (68). En el paciente crítico, los cuadros de sepsis de origen desconocido requieren una terapia activa frente a gérmenes gram negativos y gram positivos, considerando una cobertura extendida para gram negativos según la sospecha de foco y los factores de riesgo del paciente (69). De la misma manera, la cobertura para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) debe evaluarse según los factores de riesgo del paciente, antecedente de una infección por SAMR, la sospecha de foco y las tasas locales de colonización (70).

7.2 Optimización y duración del tratamiento

La evaluación clínica diaria y de los datos de laboratorio, y el ajuste en los días de tratamiento son otras estrategias que se han mostrado útiles en mejorar los resultados de los pacientes (71) (72). La desescalada en el tratamiento basada en los datos clínicos y

microbiológicos es un pilar fundamental en la optimización del tratamiento. No existe una definición uniforme de desescalada en el antibiótico. En general se suelen incluir en este concepto el disminuir el espectro antibiótico, reducir el número de antibióticos en caso de que se haya iniciado una terapia combinada, o la retirada sino existen crecimientos positivos (71). Se ha demostrado que dicha estrategia no aumenta la mortalidad ni conlleva peores resultados e incluso puede prevenir efectos adversos derivados de terapias antibióticas más prolongadas (71) (73).

El otro pilar en la optimización es establecer una duración adecuada del tratamiento. La mayoría de las guías están basadas en la opinión de expertos y la experiencia clínica. Diferentes estudios y metaanálisis han demostrado que cursos más cortos de antibióticos son igual de efectivos que tratamientos más prolongados para las bacterias más comunes (74) (75), con resultados similares en los estudios realizados en pacientes críticos (76) (77). Tampoco existe evidencia de que finalizar el tratamiento de forma temprana aumente el riesgo de una infección resistente (78). Sin embargo, no se suele considerar el acortar la duración del tratamiento si el paciente mejora (52).

En el caso de la meningitis, por ejemplo, la duración del antibiótico recomendada varía entre 7-21 días según el germen responsable y la evolución clínica (12). En un estudio multicéntrico randomizado controlado en niños con meningitis aguda bacteriana causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* o *Neisseria meningitidis*, y con buena respuesta clínica tras 5 días de antibiótico intravenoso, no se encontraron diferencias en el grupo de pacientes en los que se finalizó el tratamiento tras 5 días y aquellos que recibieron 10 días de tratamiento (79). Respecto a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), la duración de tratamiento recomendada en las guías actuales es de 7 días, aunque existen estudios recientes en los que pautas más cortas son igual de efectivas (80). No existen a día de hoy estudios randomizados controlados de calidad en niños sobre el impacto de pautas más cortas de tratamiento en la NAC (81).

Respecto las IRAS estudios recientes en pacientes adultos han evidenciado que no existen diferencias en el pronóstico entre pautas de 8 días frente 15 días en la neumonía asociada a ventilación (NAV), siendo incluso seguras pautas más cortas, siempre que exista resolución clínica o basándose en la disminución de biomarcadores (82) (76). En el paciente pediátrico los datos son escasos, aunque se ha sugerido que 5 días de tratamiento son suficientes en pacientes con una buena respuesta inicial, y 7-10 días en caso de NAV por *Pseudomonas aeruginosa* o gérmenes multirresistentes (MDR) (83).

7.3. Pauta de tratamiento

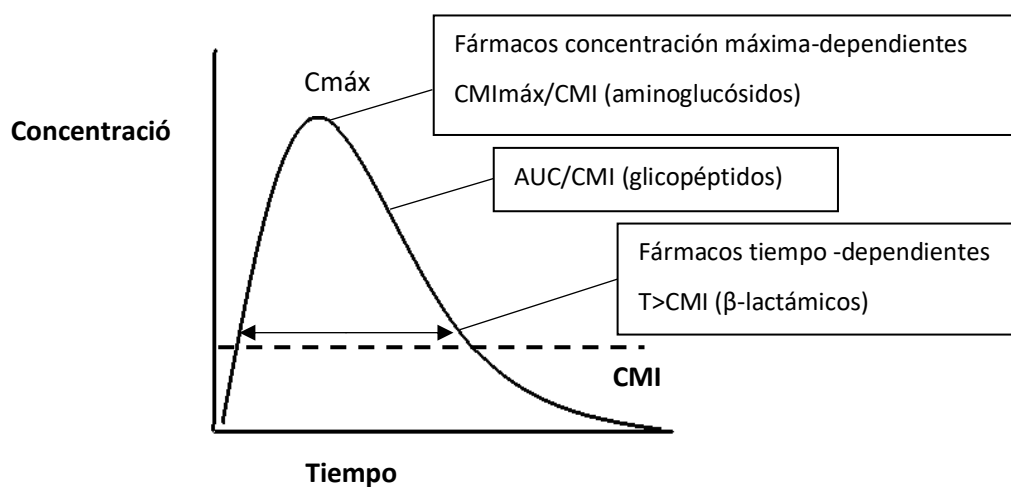
Dos de las estrategias usadas frecuentemente son el ciclado y la mezcla de antibióticos (84). El ciclado de antibiótico consiste en la prescripción inicial de un fármaco durante un periodo de tiempo especificado, tras el cual se rota a otro antibiótico con diferentes propiedades. La mezcla de antibióticos se refiere al cambio en el régimen antibiótico cada vez que un paciente precisa este tratamiento. No se ha determinado qué estrategia es más eficaz en la disminución de las resistencias (85). Tanto la estrategia del ciclado como la de mezclar antibióticos han tenido apoyo teórico, aunque en los análisis realizados se pone de manifiesto que ambas estrategias son en muchas ocasiones difíciles de distinguir en la práctica clínica (84) y, además, el cambio en los antibióticos puede tener un impacto negativo en el crecimiento y adaptación de las bacterias (86), por lo que se no hay un recomendación al respecto en el momento actual.

7.4. Optimización de la dosis

7.4.1 Administración en infusión continua y extendida

Las infusiones continuas y extendidas parecen beneficiosas para mejorar los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de los antibióticos (Figura 3). En el caso de los antibióticos tiempo dependientes, como los β -lactámicos, es necesario entre un 40-70% de tiempo por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI), dependiendo de la clase de β -lactámico, e incluso algunos estudios sugieren que son necesarias exposiciones más altas para tratar infecciones graves (87). Por ejemplo, estudios de farmacocinética realizados con la Piperacilina-tazobactam en pacientes pediátricos críticos, han demostrado que la administración con la pauta tradicional de 4 dosis al día, no consigue las concentraciones plasmáticas adecuadas (88) (89). En antibióticos con efecto dependiente de la concentración, como es la vancomicina, parece que las infusiones continuas también están asociadas con mejores resultados (90).

Figura 3. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos



$C_{m\acute{a}x}$: concentración máxima, CMI: concentración mínima inhibitoria, AUC: área bajo la curva, T: tiempo

7.4.2 Monitorización plasmática de los antibióticos

La monitorización plasmática es una práctica extendida en el uso de aminoglucósidos y glicopéptidos, demostrando un efecto beneficioso en los resultados clínicos. No se suelen medir las concentraciones de otros antibióticos con menor toxicidad, aunque dado la población heterogénea, con diferencias respecto a la farmacocinética, puede ser una estrategia para mejorar la eficacia del tratamiento (91) (92).

7.4.3. Model-Informed Precision Dosing (dosificación de precisión informada por modelos)

La dosificación de precisión informada por modelos (*Model-informed precision dosing* (MIPD)) es un nuevo enfoque personalizado para la dosificación del tratamiento que tiene en cuenta un modelo matemático para describir el PK/PD del fármaco y la concentración sérica individual (93) (94). Aunque es una estrategia muy atractiva, existen varios obstáculos que dificultan su implementación a gran escala, como son la falta de un soporte informático, el entrenamiento del personal, la necesidad de tener datos previos amplios de farmacocinética y seleccionar el modelo apropiado (93). Existen datos limitados en la literatura acerca del uso de MIPD, aunque algunos estudios realizados con la vancomicina en pacientes pediátricos y adultos críticos, parece que mejora los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos (54) (95).

7.5. Diagnóstico microbiológico

La recogida adecuada de cultivos previo al inicio del tratamiento, así como el uso de biomarcadores puede ayudar a conseguir una terapia antibiótica más efectiva. Las técnicas de diagnóstico molecular son nuevas herramientas que permiten reducir el tiempo de terapia, ajustar el fármaco al germen de manera más precoz e identificar organismos resistentes de forma más rápida (65). Estas técnicas analizan el ácido nucleico de bacterias, virus y parásitos para la identificación del microorganismo y sus resistencias de forma más rápida que con los cultivos tradicionales (96) (97). Algunos estudios han mostrado que el uso de técnicas de diagnóstico molecular puede reducir el tiempo de ingreso, aunque los resultados son dispares (98) (99). Si se ha objetivado que consiguen una reducción de los costes relacionados con el uso de tratamiento empírico (100).

II. Infección bacteriana en UCIP

La prevalencia de la patología infecciosa en las unidades de Cuidados Intensivos es alta. Por una parte, la patología infecciosa es en muchos casos el motivo para ingresar en estas unidades, y en otras, las infecciones se adquieren durante el ingreso en ellas.

1. Infecciones adquiridas en la comunidad

La patología infecciosa es causa frecuente de ingreso en UCIP. Según el estudio EUCLIDS (*The European Union Childhood Life-threatening Infectious Disease Study*) realizado en 98 hospitales de Europa, el 37.6% de los niños que ingresaron en contexto de un cuadro de sepsis o una infección grave precisó ingreso en UCIP (101). Cualquier infección o sospecha de infección potencialmente letal o que requiera monitorización invasiva y/o continua sería indicación de ingreso en una unidad de críticos (tabla 3) (102).

Tabla 3. Criterios de ingreso en UCIP relacionados con las infecciones

| |
|--|
| 1. Sepsis con disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico o disfunción de otros 2 órganos vitales y/o con signos de alto riesgo: bradicardia, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, relleno capilar enlentecido, alteración del estado de conciencia, hipotensión, oliguria, hiperlactacidemia, alteración de la coagulación y/o trombocitopenia de nueva aparición |
| 2. Sepsis en paciente inmunodeprimido o asociada a neutropenia o a linfopenia |
| 3. Infección o absceso que por su localización, extensión o estado clínico del paciente comprometan o puedan comprometer gravemente el funcionamiento de al menos un órgano o sistema vital o de la vía aérea |
| 4. Infección grave en paciente con inmunosupresión de cualquier origen |
| 5. Enfermedades infecciosas cuya conocida evolución natural y/o posibles complicaciones sean potencialmente letales o amenacen la disfunción grave de al menos un órgano o sistema vital |

Dentro de las diferentes infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso de forma frecuente encontramos la sepsis, neumonía, y las infecciones del sistema nervioso central (SNC).

1.1 Sepsis

La sepsis es una causa importante de morbilidad, mortalidad y utilización de los recursos sanitarios a nivel mundial. Globalmente se estima una incidencia de 22 casos de sepsis por cada 100.000 niños-año, más alta en menores de 1 año, aunque estos datos son muy variables según los estudios, los criterios y la metodología utilizada (103). Los últimos estudios realizados en España estiman una incidencia algo mayor de forma global (104). Aproximadamente un 2-8% de los pacientes ingresados tiene una sepsis grave (105). La mortalidad comunicada es muy variable según la zona geográfica, la gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo (106). La mortalidad hospitalaria global es de un 1-7%, y en aquellos pacientes que ingresan en UCIP y que presentan una sepsis grave asciende hasta 8-27% (106) (105).

Definición

Las definiciones actuales de sepsis se basan en el consenso internacional de 2005 en las que se publicaron los criterios de sepsis, sepsis grave y shock séptico, basándose en los criterios de adultos y adaptándolas al paciente pediátrico (Tabla 4) (107). En el año 2016 se actualizaron las definiciones y criterios para pacientes adultos (Sepsis-3), en las que definen sepsis como:

“disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta disregulada del huésped ante una infección”, y shock séptico como: “un subgrupo de sepsis con disfunción circulatoria y celular/metabólica asociada a una alta mortalidad (hipotensión arterial mantenida pese adecuada expansión de volumen que requiere drogas vasoactivas)”. Para definir la disfunción orgánica se propone utilizar el score simplificado quick-SOFA, que valora el deterioro del estado de conciencia, la $TAS \leq 100$ mmHg y la $FR \geq 22$ rpm (2/3 criterios definen la sepsis) (108). El término sepsis grave se ha eliminado en esta nueva definición, y en dicho consenso no se realizaron recomendaciones pediátricas.

A día de hoy no existen revisiones formales de las definiciones en el paciente pediátrico (109), por lo que la mayoría de estudios siguen usando la nomenclatura propuesta en 2005 (107), incluido el último Consenso pediátrico de la Campaña *Surviving sepsis* publicado en 2020 (105). En dichas guías no se establecen unos criterios fijos de disfunción orgánica, pudiendo tener en cuenta los criterios de Goldstein 2005 o el SOFA adaptado a pediatría (106) (110). Cabe destacar que las definiciones de Goldstein son complejas y varios estudios han mostrado discrepancias con el criterio clínico en la práctica diaria.

Tabla 4. Definiciones sepsis, sepsis grave y shock séptico (107)

| |
|---|
| <p>SEPSIS Infección sospechada o confirmada y 2 de 4 criterios (de los cuales al menos 1 debe ser el de la temperatura o el recuento leucocitario):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tª central > 38,5°C o < 36°C - Taquicardia > 2 DS para edad no debido otras causas (estímulos externos, drogas o dolor) o inexplicada y persistente > 30 min o bradicardia < p10 en niños < 1 año no debida a otras causas (estímulo vagal, B-bloqueantes, cardiopatía congénita) o inexplicada y persistente > 30 min - Taquipnea > 2 DS para la edad o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo no debida a otras causas como enfermedad neuromuscular subyacente o anestesia - Leucocitosis o leucopenia para edad (no debida a otras causas) o > 10% formas inmaduras |
| <p>SEPSIS GRAVE Sepsis con disfunción orgánica: disfunción cardiovascular o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) o dos o más disfunciones del resto de órganos.</p> <p><u>Disfunción cardiovascular</u> A pesar de expansión adecuada con administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1h</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presión arterial < P5 para su edad o PAS < 2 DE por debajo de normal para su edad o - Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal (Dopamina > 5mcg/kg/min o cualquier dosis de Adrenalina, Noradrenalina o Dobutamina) o dos de los siguientes síntomas o signos de hipoperfusión tisular - Acidosis metabólica inexplicable: déficit de bases > -5 mEq/L - Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal - Oliguria < 0,5 ml/kg/h - Relleno capilar alargado > 5 segundos - Gradiente de TA central-periférica > 3°C <p><u>Disfunción respiratoria</u> PaO₂/FiO₂ < 300 sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas</p> <ul style="list-style-type: none"> o PaCO₂ > 65 (o > 20 mmHg sobre la PaCO₂ basal) o Necesidad de O₂ > 50% de FiO₂ para SatO₂ ≥ 92% o Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no electiva (si está en el periodo postoperatorio requiere sospecha infección que impide la extubación) <p><u>Disfunción neurológica</u> Score de coma de Glasgow ≤ 11</p> <ul style="list-style-type: none"> o Cambio brusco con descenso de ≥ 3 puntos desde un score basal anormal <p><u>Disfunción Hematológica</u> Recuento plaquetario < 80.000/mm³ o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Relación internacional normalizada (INR) > 2 <p><u>Disfunción renal</u> Creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite para su edad o el doble de la basal</p> <p><u>Disfunción hepática</u> Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del límite normal para su edad</p> |
| <p>SHOCK SEPTICO Sepsis con disfunción cardiovascular</p> |

Etiología

Los patógenos más frecuentes asociados a la sepsis han ido cambiando en las últimas décadas. La inmunización de la población frente a los gérmenes habituales de la sepsis (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae tipo B*), ha disminuido mucho la prevalencia de los serotipos vacunables de estos patógenos (111) (112). En el momento actual, la mayoría de los niños con sepsis tienen comorbilidad asociada, con exposición previa a la asistencia sanitaria, inmunosupresión o dispositivos invasivos (113). Los gérmenes responsables varían según la zona geográfica, el grupo de edad y la presencia de comorbilidades, siendo variable en los diferentes estudios. En un estudio de prevalencia a nivel mundial en el que se incluyeron pacientes de 26 países la proporción de BGN y bacterias gram positivas fue muy similar (42,5% y 40,4% respectivamente). La *P. aeruginosa* fue el BGN más frecuentemente aislado, seguido de *Klebsiella species* y *E. coli*; y el *S. aureus* (SA) fue el germen gram positivo más frecuente aislado (106). En Estados Unidos se ha evidenciado que el *S. aureus* es el germen más frecuente tanto en pacientes previamente sanos como en aquellos con una enfermedad crónica, y el BGN más frecuente es la *E. coli*; mientras que el *S. aureus resistente a meticilina* (SAMR), la *P. aeruginosa*, *C. difficile* y las infecciones fúngicas tiene una alta prevalencia en pacientes con enfermedades crónicas (113). En Europa, *Escherichia coli*, *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *S. pneumoniae* son los gérmenes más frecuentes en pacientes pediátricos y neonatales.

Fisiopatología

La sepsis se produce cuando existe una respuesta inmunitaria mal regulada y generalizada frente a un agente infeccioso, con una liberación de mediadores proinflamatorios de forma desproporcionada que generan una respuesta inflamatoria mayor con lesión celular y evolución a fallo multiorgánico (114). Los efectos directos del microorganismo, el exceso de liberación de mediadores proinflamatorios y la activación del sistema del complemento son factores que parecen influir en el desarrollo del cuadro. Pese a esto no se conoce por qué se produce esta respuesta inmune en algunos individuos, pudiendo existir una susceptibilidad genética a presentar sepsis.

Clínica y hallazgos físicos

Los niños con sepsis se presentan con alteración de los signos vitales que cumplen criterios de SIRS (signos y síntomas resumidos en la tabla 4) junto hallazgos clínicos y de laboratorio sugerentes de infección. El Colegio Americano de Medicina Crítica recomienda el uso de hipotermia o hipertermia, alteración del estado mental y enlentecimiento del relleno capilar >2 segundos para identificar a niños con sepsis (115). Respecto a los hallazgos físicos, si la sepsis

se ha originado de alguna infección local, se pueden encontrar síntomas y signos diagnósticos de la infección primaria. Se pueden identificar hallazgos en relación con la disfunción de los órganos afectados, y el en caso de la *N. meningitidis* es típica la aparición de petequias y/o púrpura.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Se han desarrollado herramientas de screening para detectar dichos cuadros de forma rápida y con menor variabilidad, con el objetivo de iniciar el antibiótico lo antes posible. Varios estudios han demostrado que el uso de algoritmos de screening reconoce el deterioro clínico del paciente de forma más precoz (116), aunque no existen ensayos clínicos de calidad en niños a día de hoy, y ninguno de los diferentes algoritmos ha demostrado su superioridad (117) (118). Por otra parte, la clínica es evolutiva y puede ser diferente según el germen responsable y las características del paciente.

Las pruebas complementarias a realizar van dirigidas a apoyar el diagnóstico de sepsis y establecer la etiología del cuadro, con realización de analítica completa y toma de hemocultivos, así como la realización de otras pruebas según la sospecha de foco infeccioso. La procalcitonina (PCT) es el biomarcador que se ha mostrado más útil para el diagnóstico de infecciones bacterianas graves (119) (120) (121).

Tratamiento

A parte de las medidas de soporte vital según el estado clínico del paciente, es prioritario el inicio del tratamiento antibiótico lo antes posible. Teniendo en cuenta la etiología de las infecciones, desde la SECIP y las guías de consenso de la “*Surviving Sepsis Campaign*”, se han elaborado las siguientes pautas de tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones tratamiento sepsis (105) (122)

| Grupo de pacientes | Tratamiento antibiótico sugerido |
|--|---|
| Niños previamente sanos con sepsis adquirida en la comunidad | Cefalosporina de tercera generación |
| Pacientes inmunocomprometidos o sepsis asociada a la asistencia sanitaria | Cefalosporina antipseudomonas o carbapenem o un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas (Asociar un glucopéptido si son portadores de un catéter o dispositivo central) |
| ≤ 3 meses | Cefalosporina de tercera generación y ampicilina (considerar aciclovir si existe clínica compatible con el VHS) |
| Foco infección intraabdominal sospechada o confirmada | β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas o carbapenem o añadir clindamicina o metronidazol |
| Pacientes con trasplante de medula ósea, o enfermedad oncológica con fiebre y neutropenia | - β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas (si la prevalencia de BLEE es superior al 10% se debe asociar aminoglucósido) - Si es portador de un catéter central asociar teicoplanina o vancomicina - Si evolución favorable y no hay crecimiento en los cultivos valorar cambiar por un carbapenem y asociar tratamiento antifúngico |
| Pacientes con dispositivos permanentes (dispositivos de asistencia ventricular, marcapasos, derivación ventrículo peritoneal, traqueostomía) | Cefalosporina antipseudomonas y valorar asociar antifúngicos |
| Pacientes con patología crónica respiratoria y/o neurológica | Cefalosporina antipseudomonas o carbapenem o un β -lactámico/inhibidor de β -lactamasas |

1.2 Neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las infecciones graves más frecuente en niños, con un número importante de visitas a urgencias y de hospitalización (122). Según datos de la OMS, es la primera causa individual de mortalidad infantil en el mundo, aunque en los países desarrollados la mortalidad es prácticamente nula en niños que no tienen comorbilidades (123).

El estudio EPIC (*Etiology of Pneumonia in the Community Study*) realizado en Estados Unidos objetivó una tasa de ingreso hospitalario de 15,7 por 10.000 niños menores de 18 años, llegando a 62,2/10.000 en los menores de 2 años (124). A nivel global, se ha descrito una reducción de las hospitalizaciones por neumonía en niños las últimas décadas, desde la implantación de la vacuna antineumocócica conjugada en más de 150 países, sobre todo en niños menores de 5 años (125). En España se ha observado una reducción en la tasa de ingreso

del 3,4% en menores de 2 años entre los años 2001 y 2014 (126), y a nivel de la Comunidad de Madrid, el estudio HERACLES ha evidenciado una reducción de la incidencia de NAC de los serotipos incluidos en la VCN13 desde la introducción de esta en el año 2016 (127).

Definición

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se define como el cuadro de síntomas y signos de una infección del parénquima pulmonar que ha sido adquirida en la comunidad, caracterizado por la aparición de fiebre y/o síntomas respiratorios. La definición varía en las guías publicadas sobre los hallazgos radiológicos, ya que algunos autores incluyen en la definición la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, mientras que otros tienen en cuenta solo los criterios clínicos (123) (128).

Etiología

La NAC tiene un comportamiento estacional, con una incidencia máxima en los países templados en los meses de invierno, coincidiendo con el pico de circulación de los virus respiratorios (129). La etiología de la NAC depende de la edad, el estado inmunitario, las comorbilidades asociadas y el estado vacunal del niño. El diagnóstico etiológico es más complicado que en adultos, debido a la dificultad para obtener muestras de las vías aéreas inferiores (128). La detección viral alcanza tasas elevadas sobre todo en menores de 2 años (hasta el 90%), siendo del 30-60% en niños más mayores (130) (131). Los virus tienen un papel importante en la etiología de la NAC, ya sean como infección única o asociada a sobreinfección bacteriana. Esto añadido a la dificultad de detectar la etiología bacteriana hace difícil identificar en muchas ocasiones si el origen de la infección es viral o bacteriano. La colonización conjunta por neumococo y VRS tiene un efecto sinérgico que favorece la aparición de neumonía (132), y además, la coinfección por ambos parece aumentar la virulencia del neumococo (123) (132). Otras de las asociaciones descritas ampliamente es la infección por el virus de la gripe con neumonías bacterianas, sobre todo por neumococo y *S. aureus* (133).

En España se ha observado un aumento de la identificación viral paralelo a una disminución de los aislamientos de *S. pneumoniae*, que parece estar en relación con diversos factores, entre ellos, la mejoría de las técnicas de identificación de virus (126). Aun así, el *S. pneumoniae* sigue siendo la bacteria más frecuente en menores de 5 años, suponiendo un 30% de los casos, aunque con una tendencia a disminuir progresivamente. Dicho germen se relaciona de forma significativa con las NAC graves (131). Según el estudio HERACLES, se ha producido una reducción del 68% de la enfermedad neumocócica invasiva, con casi desaparición de los serotipos 1 y 19A (incluidos en la vacuna), que antes suponían el 60% de los casos (127). En los

últimos años se están empezando a detectar un aumento de los serotipos no incluidos en la vacuna (8, 12F y 9N), especialmente en adultos (128) (134). Según los últimos resultados publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), los serotipos más detectados en enfermedad neumocócica invasiva durante el año 2017-2018 fueron el 8 y el 3 (134). En nuestro medio prácticamente la totalidad de cepas de *S. pneumoniae* circulantes son sensibles a penicilina, incluyendo también las cepas aisladas en pacientes con neumonías bacteriémicas y empiemas (127).

El *Mycoplasma pneumoniae* es la bacteria más frecuente en niños mayores de 5 años hospitalizados por NAC (135). Otras bacterias menos frecuentes implicadas son el *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Moraxella catharralis* y *H. influenzae* tipo b. En los pacientes con comorbilidades los gérmenes más frecuentes son los habituales, aunque se debe tener en cuenta otras posibilidades etiológicas como BGN, *S. aureus* o *H. influenzae* no tipificable. En pacientes con inmunosupresión otros posibles patógenos son el *Pneumocystis jirovecii*, el CMV o los hongos. En pacientes con fibrosis quística los microorganismos más frecuentes con el SA, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* no tipificable y *Burkholderia cepacia*. En pacientes con sospecha de neumonía aspirativa, esta suele estar causada por la flora aerobia y anaeróbica oral y nasofaríngea (128).

Fisiopatología

La neumonía ocurre porque existe un deterioro de las defensas del huésped junto a la invasión de un organismo virulento. Es frecuente que la neumonía se preceda de una infección de la vía aérea superior que permite la invasión de otros gérmenes a la vía respiratoria inferior, donde producen inflamación y activan la respuesta inmune (136). Este proceso inflamatorio reduce la *compliance* pulmonar, aumenta la resistencia y obstruye la pequeña vía aérea y produce alteraciones de la relación ventilación-perfusión. En las infecciones graves se produce necrosis del epitelio bronquial y el parénquima pulmonar (137).

Existen una serie de factores de riesgo que pueden contribuir a la gravedad del cuadro (126): la edad menor de 2 años, comorbilidades asociadas (enfermedades respiratorias, neurológicas, cardiopatías congénitas, alteraciones inmunológicas), prematuridad y exposición a contaminantes ambientales.

Clínica y hallazgos en la exploración física

La presentación clínica varía con la edad, el microorganismo responsable, la respuesta del huésped y la extensión de la enfermedad. La presencia de tos y fiebre, asociada a taquipnea y

aumento del trabajo respiratorio son los signos más indicativos de neumonía (138). También pueden acompañarse de dolor torácico o abdominal, vómitos o diarrea. En neonatos y lactantes las manifestaciones clínicas pueden ser poco perceptibles (128). La fiebre es un signo con baja sensibilidad y especificidad. La taquipnea se asocia con una mayor probabilidad de neumonía radiológica, aunque tiene una capacidad limitada para diferenciar adecuadamente a los niños con y sin neumonía (139).

Respecto a la exploración física, además de la valoración de la afectación del estado general y la dificultad respiratoria, la auscultación sigue siendo la herramienta fundamental. Los hallazgos más frecuentes en la NAC de origen bacteriano son: estertores crepitantes, hipofonesis y soplo tubárico. La subjetividad de la técnica, así como la dificultad en niños pequeños hace que tenga un rendimiento diagnóstico bajo (128).

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque se pueden realizar una serie de pruebas complementarias para apoyar el diagnóstico (128). Los análisis de sangre no están indicados de forma rutinaria. El recuento total y la fórmula leucocitaria no se asocian con certeza con una etiología bacteriana (123). Respecto a los biomarcadores, los valores de PCR >6-8 mg/dL si pueden sugerir la presencia de una NAC, aunque con baja especificidad. La PCT ha mostrado utilidad tanto en el diagnóstico como para dirigir el tratamiento. Niveles ≥ 1 ng/mL aumentan 4 veces la probabilidad de NAC bacteriana (140).

Las pruebas de diagnóstico microbiológico van dirigidas al aislamiento de un microorganismo en un líquido estéril. Está indicado realizar una investigación etiológica en pacientes que cursen con bacteriemia, derrame pleural, inmunodeprimidos, neumonías moderadas-graves de evolución tórpida y brotes epidémicos (128). En estos casos sería necesario realizar hemocultivo, detección de virus por PCR o inmunofluorescencia en secreciones nasofaríngeas y serologías (*M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*). En caso de derrame pleural, habría que realizar una análisis citoquímico y microbiológico del líquido. Respecto la detección de antígenos en orina, en niños menores de 4-5 años portadores de neumococo o que hayan recibido la vacuna antineumocócica recientemente, la antigenuria neumocócica en orina puede ser positiva (141). A partir de esa edad el valor es similar al de adultos. El antígeno de Legionella se realiza en caso de sospecha, y la prueba de tuberculina o Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) si existe sospecha clínica o epidemiológica de tuberculosis, neumonías que no se resuelven o viajes a áreas de alta prevalencia.

Respecto la radiografía de tórax, la recomendación actual según las guías es no practicarla siempre (128). Está indicada su realización en las infecciones graves o con sospecha de complicaciones, pacientes que requieren ingreso hospitalario, episodios previos de neumonías, dudas diagnósticas, mala respuesta al antibiótico y evolución prolongada (123). La presencia de una condensación o infiltrado en el parénquima pulmonar es el hallazgo característico, pudiendo presentarse 2 patrones radiológicos diferentes. El patrón alveolar consiste en una consolidación lobar o segmentaria, con o sin broncograma aéreo. El patrón intersticial se caracteriza por infiltrados parahiliares bilaterales, difusos, con áreas de atrapamiento aéreo o atelectasias y engrosamiento peribronquial. Este es más frecuente en neumonías virales o aquellas producidas por *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* y *Legionella sp.* La presencia de neumatoceles, cavidades o derrame pleural se asocian a neumonías bacterianas, y la neumonía redonda es típica de la infección neumocócica (142).

La ecografía pulmonar es útil para evaluar la cantidad de líquido pleural y decidir si es necesario drenarlo. También se ha mostrado útil para realizar el diagnóstico y seguimiento de la neumonía en niños, con una alta sensibilidad (93-94%) y especificidad (93-96%) (143) (144).

La fibrobroncoscopia está indicada en casos de NAC graves, de evolución tórpida, anomalías radiológicas persistentes y niños con neumonías recurrentes en una misma localización. La detección de determinados microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), VRS, virus influenza o *M. pneumoniae* son suficientes para realizar un diagnóstico etiológico. En caso de bacterias que colonizan la orofaringe (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), es indicativo de infección el crecimiento $\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias para poder diferenciarlo de una contaminación (128).

Tratamiento

A parte de las medidas de soporte necesarias según la gravedad y manifestaciones clínicas del cuadro, está indicado iniciar tratamiento antibiótico en aquellos casos que se sospeche una NAC de origen bacteriano. En los pacientes que se decida iniciar tratamiento ambulatorio, dado que la etiología bacteriana más frecuente es el *S. pneumoniae*, la indicación actual es iniciar tratamiento con amoxicilina en el paciente pediátrico. En casos de aspiración pulmonar, pacientes mal vacunados frente *H. influenzae tipo b*, o aquellos con comorbilidades asociadas que predispongan a otras bacterias, estaría indicado usar amoxicilina-clavulánico. La duración de tratamiento recomendado es de 7 días (128). En el paciente que precisa hospitalización, las pautas de antibiótico difieren según el grupo de paciente (tabla 6).

Tabla 6. Tratamiento de la neumonía del paciente hospitalizado (Guías de Consenso Españolas) (129)

| Grupo de pacientes | Terapia antibiótica |
|--|---|
| Neumonía típica sin derrame pleural paraneumónico - <6 meses (no vacunación HiB completa) - <3 meses | Ampicilina IV o Penicilina G sódica IV Amoxicilina-clavulánico Ampicilina + cefotaxima |
| Neumonía típica con derrame pleural paraneumónico | Ampicilina o Penicilina G sódica IV (altas dosis) |
| NAC típica en paciente grave (UCIP) | Cefotaxima +uno de los siguientes*: - Cloxacilina IV - Clindamicina IV - Vancomicina IV ± Macrólido IV |
| NAC con patrón intersticial en paciente grave (UCIP) | Cefotaxima + Macrólido IV ± Cotrimoxazol |
| Casos asociados a gripe | Amoxicilina-clavulánico |
| Infección por SAMR | Cefotaxima o cefuroxima + Clindamicina o vancomicina (dependiendo sensibilidad local) |

*Si la prevalencia de SARM en el medio es > 10%, emplear antibióticos como la clindamicina o la vancomicina. Hib: *Haemophilus influenzae* B

1.3 Infección SNC

La meningitis bacteriana sigue siendo a día de hoy una importante causa de mortalidad y morbilidad infantil. Esta morbimortalidad es variable según el grupo de edad, el área geográfica y el microorganismo responsable, siendo factores de riesgo de morbimortalidad vivir en países en vías de desarrollo, el grupo de pacientes en periodo neonatal y aquellas infecciones por BGN y *S. pneumoniae* (145). La incidencia estimada en niños está en torno 1,4 casos/100.000 niños, aunque es mucho más alta en menores de 2 meses (81/100.000) (146). Tras el desarrollo de las vacunas frente a los diferentes patógenos implicados (*H. influenzae tipo B*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*), la incidencia de meningitis bacteriana ha ido descendiendo de forma progresiva, excepto en los menores de 2 meses (147).

La meningitis bacteriana es una emergencia médica, por lo que es fundamental establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado, ya que la mortalidad sin tratamiento es cercana al 100%. Además, las secuelas neurológicas son frecuentes, sobre todo en los pacientes con meningitis neumocócica (148).

Definición

La meningitis bacteriana aguda se define como el proceso inflamatorio de las leptomeninges encefálicas y medulares que ocurre en respuesta de una bacteria o sus productos. Cursa con líquido cefalorraquídeo (LCR) turbio o purulento, intensa pleocitosis y predominio de polimorfonucleares (PMN) (149).

Etiología

Los gérmenes responsables varían según el grupo de edad y la zona geográfica. En Estados Unidos el germen más frecuente es el *S. pneumoniae* (35-60%) seguido por *N. meningitidis* (15-25%), y el *H. influenzae serotipo no B* (15-20%) (150). En Europa en cambio, la *N. meningitidis* es más frecuente, y supone un 30-50% de los casos, seguida del *S. pneumoniae* (20-40%). El *H. influenzae* supone un 5-15% de los casos (151). En España la *N. meningitidis B* sigue siendo el serogrupo más frecuente, con un 58% de los casos, aunque en los últimos años ha habido un aumento de los serogrupos W e Y. Respecto la meningitis neumocócica, su incidencia es mayor en niños menores de 5 años, siendo los serotipos más frecuentes el 8, 3, 9N, 19A, 22F, 12F y 14 (el 3, 19 y 14 están incluidos en la vacuna 13-valente) (134). Además, la etiología es diferente el los distintos grupos de edad, como se muestra en la tabla 8.

Fisiopatología

Existen 3 mecanismos principales para el desarrollo de una meningitis:

- Colonización de la nasofaringe, con paso posterior a la sangre y al SNC.
- Entrada directa del germen al SNC a través de una infección contigua, trauma, neurocirugía o dispositivos médicos.
- Invasión del SNC a través de una bacteriemia desde otro foco de infección.

La meningitis se desarrolla cuando los factores de virulencia del germen superan los mecanismos de defensa del huésped, que le permiten invadir y sobrevivir en el torrente sanguíneo, cruzar la barrera hematoencefálica y multiplicarse en el LCR por una inadecuada inmunidad humoral de este. Existen una serie de factores predisponentes que aumentan el riesgo de desarrollo de una meningitis bacteriana, como son: situación de inmunodeficiencia congénita o adquirida, defectos anatómicos de la médula espinal, traumatismo craneal penetrante, otorrea o rinorrea de LCR, presencia de dispositivos médicos, neurocirugía reciente, infección en localización parameningea, viajes a zonas endémicas de enfermedad meningocócica, exposición reciente a un enfermo con meningitis meningocócica o por *H. influenzae*, infección reciente (principalmente respiratoria u ótica) (149).

Clínica y hallazgos en la exploración física

La meningitis bacteriana tiene dos patrones de presentación (152):

- Gradualmente progresivo. La mayoría de los niños presentan un cuadro febril desarrollando signos y síntomas de inflamación meníngea en uno o varios días de forma progresiva.
- Fulminante. El cuadro se presenta con clínica de sepsis y meningitis que progresa rápidamente en horas.

La triada clásica está formada por fiebre, rigidez de nuca y alteración del nivel de conciencia (152), aunque esto se encuentra en pocos niños. La presentación clínica varía con la edad, la etiología, tiempo de evolución y respuesta del huésped. En lactantes se puede encontrar fiebre o hipotermia, letargia, rechazo de las tomas, abombamiento de la fontanela, vómitos y crisis. Los niños y adolescentes pueden presentar fiebre, cefalea, rigidez de nuca, vómitos, letargia, crisis y fotofobia. Ningún signo por sí solo es patognomónico.

Respecto a la exploración física, los pacientes suelen presentar síntomas y signos de infección general junto otros del SNC. Casi el 80% de los pacientes presentan al diagnóstico alteración del nivel de conciencia (lo que tiene además un valor pronóstico) pudiendo aparecer deterioro neurológico progresivo o focalidad neurológica, junto signos de hipertensión intracraneal. Los signos de irritación meníngea (rigidez de nuca, signos de Kerning y Brudzinski) están presentes en aproximadamente un 60-80% de los niños al diagnóstico (153). Las petequias y la púrpura son características de la *N. meningitidis*, pero no son exclusivos de esta. Otros hallazgos poco frecuentes son la artritis séptica (más frecuente en el caso de meningococo) y la pericarditis.

Diagnóstico

Se debe sospechar una meningitis bacteriana en aquellos casos de fiebre y signos de irritación meníngea. El diagnóstico se confirma cuando se obtiene la detección de la bacteria responsable ya sea:

- Aislamiento en el LCR
- Aislamiento en un hemocultivo en un paciente con pleocitosis en el LCR
- Detección de la bacteria por técnicas moleculares en el LCR

El cultivo puede ser negativo en aquellos pacientes que han recibido antibiótico previo. En estos casos, si la citoquímica del LCR es sugerente de meningitis esto es suficiente para

realizar el diagnóstico. Dentro de las pruebas complementarias a realizar, a parte del estudio analítico con biomarcadores y hemocultivo, siempre que sea posible será necesario el estudio de LCR con cultivos, y realizar pruebas de imagen en aquellos casos que esté indicado (12) (154).

- **Punción lumbar.** Está contraindicada en caso de compromiso hemodinámico o respiratorio, infección en la zona de punción, trombopenia $<50.000/\text{mm}^3$ o coagulopatía. En caso de signos de hipertensión intracraneal o focalidad neurológica es necesario realizar primero una prueba de imagen (TC o RMN). El estudio del LCR debe incluir citoquímica con recuento de leucocitos, glucosa y proteínas. Es característico encontrar pleocitosis (puede ser discreta en una fase precoz de la infección y en pacientes inmunodeprimidos) con predominio de PMN, elevación de proteínas y disminución de la glucosa (anormal si es $<66\%$ de la glucosa en sangre, muy sugestivo si es $<40\%$) (Tabla 7). En caso de sospecha de meningitis tuberculosa se debe realizar la tinción Ziehl-Neelsen y determinar valores de ADA ($> 8 \text{ UI/L}$ es sugestivo). El cultivo de LCR es el gold standard para el diagnóstico, siendo positivo en un 70-85% de los casos. El gram es positivo en un 75-90% de los casos sin antibioterapia previa (155) y las PCR bacterianas han demostrado tener una alta sensibilidad (86-100%) y especificidad (92-100%). Respecto la detección de antígenos, el test de inmunocromatografía que detecta el C-polisacárido de la pared del neumococo tiene una alta sensibilidad (95-99%) y especificidad (100%) (155). Esta técnica también puede ser útil en caso de sospecha de meningitis por *Criptococo neoformans*.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial etiológico de la meningitis según la citobioquímica

| Etiología | Leucocitos | Glucosa | Proteínas |
|-------------|---|-----------------------|-------------------------|
| Bacteriana | $>1000 \text{ cel}/\mu\text{l}$ (predominio PMN) | $<40 \text{ mg/dl}$ | $<50-100 \text{ mg/dl}$ |
| Tuberculosa | $100-500 \text{ cel}/\mu\text{l}$ (predominio linfocitario) | $<40 \text{ mg/dl}$ | $>100 \text{ mg/dl}$ |
| Vírica | $5-500 \text{ cel}/\mu\text{l}$ (predominio linfocitario) | Normal | $50-100 \text{ mg/dl}$ |
| Fúngica | $5-500 \text{ cel}/\mu\text{l}$ (linfocitario) | $10-45 \text{ mg/dl}$ | $>100 \text{ mg/dl}$ |

PMN: leucocitos polimorfonucleares

- **Prueba de neuroimagen.** En caso de deterioro neurológico importante o rápido, sospecha de hipertensión intracraneal, focalidad neurológica, neurocirugía reciente o trauma o papiledema en la exploración, se debe realizar un TC de manera urgente previo a la realización de punción lumbar.

Tratamiento

El tratamiento de la meningitis bacteriana es una emergencia médica, en la que es necesario iniciar de forma precoz la antibioterapia. El inicio del tratamiento antibiótico precoz, las medidas generales de soporte y el tratamiento de las complicaciones son factores pronósticos. Las otras dos bases del tratamiento son la elección del antibiótico adecuado, y el uso de dexametasona por su posible papel al disminuir las complicaciones derivadas de la infección (154).

a) Antibioterapia

El tratamiento antibiótico debe iniciarse inmediatamente después de realizar la punción lumbar. En casos en los que no sea posible realizar dicha prueba o la situación del paciente sea inestable, se iniciará tras la extracción de un hemocultivo. Existen tres principios generales en la elección del antibiótico: debe tener efecto bactericida, pasar la barrera hematoencefálica y ser capaz de alcanzar una concentración adecuada en el SNC (154). Para la elección del antibiótico hay que tener en cuenta los patógenos más frecuentes, el grupo de edad, factores de riesgo asociados y los patrones locales de resistencia. En España un 20-30% de las cepas tienen resistencia intermedia a penicilina y menos del 5% a cefalosporinas de 3^o generación. Dada dicha sensibilidad, es prudente asociar vancomicina al tratamiento empírico inicial hasta tener el antibiograma (12). La tabla 8 resume la antibioterapia recomendada según el grupo de edad.

Tabla 8. Etiología y antibioterapia según grupo de paciente (12)

| Grupo de pacientes | Gérmenes más frecuentes | Antibioterapia empírica |
|---|---|---|
| <1 mes | <i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> K. <i>pneumoniae</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterococcus</i> <i>spp.</i> <i>Salmonella spp</i> | Ampicilina + cefotaxima o ampicilina + aminoglucósido |
| 1-3 meses | <i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N.</i> <i>meningitidis</i> , <i>H. influenzae b</i> , <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i> | Ampicilina + cefotaxima/ceftriaxona +/- vancomicina |
| >3 meses | <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S.</i> <i>agalactiae</i> , BGN | Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina |
| Inmunosupresión | | |
| - Humoral | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N.</i> <i>meningitidis</i> | Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina |
| - Celular | <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Salmonella spp</i> , Hongos | Ceftazidima + ampicilina o cefotaxima + vancomicina + ampicilina (considerar anfotericina B) |
| - Neutropenia | <i>S. pneumoniae</i> , BGN (incluido <i>P.</i> <i>aeruginosa</i>), <i>L. monocytogenes</i> | Ceftazidima + vancomicina +/- ampicilina o cefotaxima + vancomicina + amikacina +/- ampicilina (meropenem en vez de cefalosporina si riesgo de BLEE) |
| Infección nosocomial | <i>S. aureus</i> , BGN | Ceftazidima/meropenem (si riesgo de BLEE) + Vancomicina |
| * Si riesgo de infección fúngica (Paciente con antibioterapia de amplio espectro, nutrición parenteral, catéter venoso central) | <i>Cándida spp</i> | Anfotericina B |
| Neuroquirúrgicos y/o portadores de VDVP, trauma craneal con herida penetrante | <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S.</i> <i>pneumoniae</i> Bacilos gram negativos entéricos (<i>E. Coli</i> , <i>Klebsiella</i>) <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> | Ceftazidima/meropenem + vancomicina (Añadir amikacina si Gram negativo) |
| Fractura base del cráneo con fístula LCR | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae b</i> , <i>S.</i> <i>pyogenes</i> | Cefotaxima/ceftriaxona + vancomicina |
| Absceso cerebral por foco infeccioso contiguo | Flora mixta | Cefotaxima + vancomicina + metronidazol |

b) Tratamiento con corticoides

El uso precoz de dexametasona ha mostrado beneficio en las meningitis tuberculosas, por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, con disminución de las secuelas neurológicas (principalmente sordera) y disminución de la mortalidad en algunos estudios. Es efectiva si se administra antes o junto a la primera dosis de antibiótico. La pauta habitual es de 2-4 días, manteniéndose hasta 8 semanas en los casos de meningitis tuberculosa. En el caso de las meningitis meningocócicas no hay estudios que hayan demostrado mejores resultados (156) (155). Algunos estudios han mostrado que la dexametasona parece disminuir el paso de la vancomicina a través de la barrera hematoencefálica, por lo que algunos autores recomiendan añadir rifampicina en espera de descartar *S. pneumoniae* resistente a cefotaxima/ceftriaxona (156).

2. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Las infecciones nosocomiales son aquellas que aparecen pasadas 48 horas desde el ingreso en el hospital, y que no estaban presentes ni en periodo de incubación previo al ingreso. Hoy en día se prefiere hablar de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS), ya que muchas veces los cuidados sanitarios no se llevan a cabo en el hospital sino en el domicilio, centros socio-sanitarios, hospitales de día y diferentes instituciones (157). Las IRAS son una causa frecuente de complicación en el paciente crítico, tanto adulto como pediátrico. Las tasas más altas de infección nosocomial se dan en las UCI (158), con una incidencia estimada entre el 10-45% dependiendo de las series (159) (160). Las infecciones adquiridas en la UCI generan costes 3 veces mayores que las infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso en UCI (161), estimando una mortalidad atribuible entre 0 y 35% (162) (158).

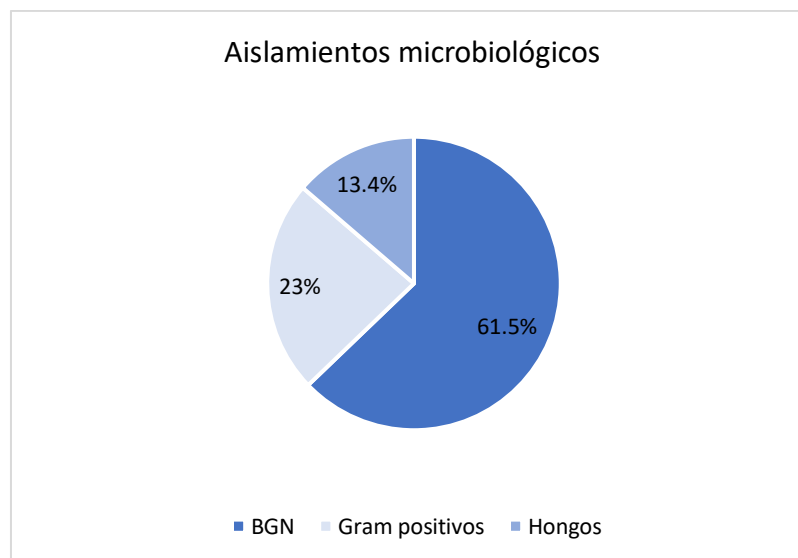
En el paciente pediátrico las IRAS también son un problema importante que conlleva peores resultados clínicos (163). La prevalencia en las UCIPs es variable según los estudios, estimándose entre un 6-23% (164) (165) (166) y siendo en muchas ocasiones prevenibles. En un estudio reciente de prevalencia realizado por los ECDC, la prevalencia de IRAS en niños hospitalizados fue del 4,2%, con una prevalencia en UCIP del 15,5% (167). Además, las IRAS se asocian con estancias más largas en la UCIP (166).

Epidemiología de la infección nosocomial en las UCIPs de España

Según los últimos resultados del ENVIN pediátrico correspondientes al año 2019, el 5% de los pacientes presentaron una IRAS durante su ingreso, y el 3,25% de los pacientes presentaron una infección nosocomial asociada a dispositivo. De estas, el 16% fueron NAV, el 26% ITU-SV y

el 58% bacteriemias (22). En el 76% de las infecciones nosocomiales registradas se obtuvo un aislamiento microbiológico. La figura 4 muestra los grupos de gérmenes detectados en las infecciones nosocomiales intra-UCIP.

Figura 4. Gérmenes detectados en las IRAS en UCIP según el registro ENVIN-HELICS 2019



Etiopatogenia de la infección nosocomial

Los pacientes tienen una flora saprofita con una función protectora. Determinadas situaciones en las que dicha flora habitual se modifica o desaparece predispone a la colonización por gérmenes patógenos. La infección se produce en aquellas situaciones en las que en las que aumentan dichos gérmenes, disminuyen los mecanismos de defensa del paciente, o su produce pérdida de las barreras naturales por el uso de dispositivos invasivos.

Las infecciones que se dan en el ámbito sanitario pueden ser de dos tipos:

- Infecciones endógenas. Las infecciones que aparecen en las primeras 48 horas del ingreso se definen como infecciones primarias endógenas, y suele ser debidas a gérmenes que colonizan la orofaringe o el tubo digestivo. A partir de las 48 horas de ingreso, los gérmenes de origen nosocomial pueden colonizar al paciente, sustituyendo su flora habitual. Las infecciones por estos gérmenes se denominan infecciones endógenas secundarias.
- Infecciones exógenas: son las que ocurren a través de la transmisión cruzada de gérmenes por parte del personal sanitario.

Fisiopatología de la infección nosocomial

Los principales grupos de infección nosocomial son la bacteriemia primaria, infección asociada a catéter, ITU asociado a sonda vesical y NAV. A continuación, se describen los mecanismos patogénicos de cada uno de ellos.

2.1 Infección asociada a catéter

Definiciones

Se define bacteriemia de origen desconocido (BOD) cuando se obtiene un hemocultivo positivo para un patógeno en sangre en pacientes con clínica de fiebre, hipotermia, apnea o bradicardia. Si el microorganismo detectado es un contaminante habitual de la piel, se deben tener al menos dos hemocultivos o un antígeno positivo en sangre (13) (168) (169).

Para el diagnóstico de una infección asociada a catéter (BRC) se debe tener clínica de infección sistémica, sin otro foco aparente, junto con el crecimiento de un microorganismo patógeno conocido con crecimiento según los siguientes criterios:

- Crecimiento en 1 hemocultivo periférico y en la punta de catéter.
 - o
- Crecimiento en 1 hemocultivo periférico y 1 hemocultivo del CVC, que cumplan criterios cuantitativos o de tiempo diferencial de positividad (crecimiento del número de colonias 3 veces superior en el hemocultivo extraído del CVC, o positividad del hemocultivo central 2 horas antes que en el periférico).

En el caso de gérmenes contaminantes de la piel, se exigen al menos 2 hemocultivos positivos. Los CDC registran como bacteriemias asociadas a catéter aquellas que aparecen a partir de las 48 horas de la colocación de un CVC, tanto si son BRC como BOD. En programa nacional ENVIN y los ECDC tienen en cuenta las definiciones previamente descritas, y realizan una nueva categoría denominada bacteriemia primera, que es la suma de las BRC y la BOD.

Otro punto importante es diferenciar la infección de la colonización del catéter. Se considera colonización de CVC en dos casos: cuando se produce el crecimiento de un microorganismo en el cultivo de catéter, sin que existan signos clínicos de infección local o sistémica; o cuando se obtiene un hemocultivo positivo del catéter sin que existan signos clínicos de infección y con un hemocultivo periférico negativo. Otras posibles infecciones relacionadas con el CVC son la infección del punto de inserción, con datos de infección local (eritema, induración, dolor) y un cultivo del material de secreción positivo; o las infecciones del trayecto

subcutáneo de los catéteres tunelizados, en las que encontraríamos signos de infección a más de 2 cm del punto de inserción, siguiendo el trayecto del catéter.

Por último, se define bacteriemia probablemente relacionada con catéter el caso de síntomas compatibles con bacteriemia y hemocultivo positivo periférico, en ausencia de cultivo de catéter; cuya sintomatología se resuelve a las 48 horas de retirar el catéter. La forma de expresar las BRC y las BOD es la siguiente: número de bacteriemias asociadas a catéter por 1000 días de catéter (168).

Epidemiología

Según el informe ENVIN de vigilancia epidemiológica, durante el año 2019 el 58% de las infecciones nosocomiales recogidas fueron bacteriemias, con una tasa de bacteriemia primaria de 4,87/1.000 días de catéter central y BRC de 1,92 /1.000 días de catéter venoso central. En adultos la tasa bacteriemia primaria y secundaria a catéter fue de 2,5/1.000 días de CVC y la tasa de BRC fue de 1,41/1.000 días de CVC (22).

Patogenia

Existen diferentes vías de colonización de los catéteres (170):

- **Vía extraluminal.** Se debe a la migración de la flora cutánea hasta la superficie intravascular del catéter a través del trayecto cutáneo de fibrina que se forma alrededor del catéter. La colonización inicial del catéter suele realizarse por esta vía.
- **Vía intraluminal.** Las bacterias llegan a la superficie intravascular del catéter desde la conexión. Es un importante foco de infección en pacientes con catéter con duración mayor de 2 semanas o de larga duración.
- **Vía hematológica.** La colonización tiene lugar por bacterias que se diseminan a través de la sangre desde un foco a distancia.
- **Líquidos de infusión.** La medicación parenteral puede contaminarse de diferentes formas, durante su preparación, por vía retrógrada a través de un catéter contaminado o con la manipulación del personal sanitario.

Factores de riesgo de infección CVC

Se han identificado una serie de factores que aumentan el riesgo de BRC, que pueden ser dependientes del huésped o dependientes del catéter. En la tabla 9 se resumen dichos factores de riesgo (171) (172) (173) (174).

Tabla 9. Factores de riesgo de infección de CVC

| Dependientes del huésped | Dependientes del catéter |
|---|---|
| Edad < 2 meses Enfermedad de base (neutropenia, enfermedad oncológica, enfermedad gastrointestinal, prematuridad, trasplante de médula ósea, malnutrición) Nutrición parenteral VM Infecciones preexistentes Dispositivos implantados Ingreso en UCIP | Tiempo de permanencia del catéter Catéteres centrales de inserción percutánea Catéteres impregnados de antibiótico o solución antiséptica (menor riesgo) Lugar de inserción: menor riesgo en localización subclavia (adultos). En pediatría no demostrada relación Técnica de colocación Número de manipulaciones del catéter Múltiples catéteres |

Etiología

Los microorganismos más frecuentes implicados son los gérmenes de la flora cutánea, que colonizan el catéter y tiene capacidad para formar biofilms (175). Los microorganismos aislados en nuestro país con más frecuencia son gérmenes gram positivos (57,5%), siendo el *Staphylococcus epidermidis* el más frecuente seguido de *S.aureus* y *E. faecalis*; BGN (31,76%) siendo los más frecuentes *IP. aeruginosa* y *K. pneumonie*; y hongos (10,76%), siendo el más frecuente *Candida albicans* (22).

Diagnóstico

El diagnóstico de la BRC se realiza ante un cuadro clínico compatible junto los criterios microbiológicos descritos en la definición. Por lo tanto, ante la sospecha es necesario recoger (168) un hemocultivo del CVC y otro periférico de forma simultánea (siempre con medidas de asepsia y previo al inicio de antibioterapia). Si no es posible la recogida del hemocultivo periférico, recoger al menos 2 hemocultivos de diferentes luces del CVC y si existe exudado del punto de entrada del catéter, recoger cultivo. Se establece un diagnóstico definitivo cuando se cumplan los criterios microbiológicos descritos en la tabla 10.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en las últimas guías publicadas en 2006 recomienda recoger un hemocultivo de control a las 48-72 horas, con el objetivo de determinar el día 1 de tratamiento, en los casos de infección por *S.aureus*, pacientes que persista fiebre o sin respuesta clínica a las 48-96h de tratamiento adecuado y ante la sospecha de endocarditis (176).

Tabla 10. Criterios diagnósticos de BRC

| Diagnóstico BRC |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Crecimiento en hemocultivo periférico + punta de catéter - 1 hemocultivo periférico y 1 hemocultivos del CVC que cumpla criterios de positivización^a <ul style="list-style-type: none"> ○ Ratio quantitative cultures (RQC): crecimiento del nº de colonias del CVC 3 veces superior al HC periférico ○ Tiempo diferencial de positivización (TDP): crecimiento diferencial de 2 horas antes en el CVC |

^a Ambos métodos se han mostrado eficaces en pediatría para identificar la BRC, aunque con una sensibilidad superior el TDP (S 94%, E 71%, VVP 88%, VPN 83%) (168).

Tratamiento

A parte de las medidas de soporte necesarias dependiendo de la gravedad del cuadro, el tratamiento se basa en dos pilares: la decisión de mantener o retirar el catéter y la elección del tratamiento antibiótico.

- a) Retirada o mantenimiento del catéter.** La IDSA recomienda la retirada del catéter si el paciente se encuentra grave o inestable desde el punto de vista hemodinámico, teniendo en cuenta el riesgo de quitar (sangrado, imposibilidad de conseguir otro catéter) (Tabla 11) (168). En pediatría nos encontramos con el limitante de la complejidad que supone canalizar un nuevo catéter, la necesidad que tener una vía central en un paciente inestable y preservar vías para el futuro. Por lo que para tomar esta decisión es necesario realizar una adecuada valoración del riesgo/beneficio.

Tabla 11. Recomendaciones IDSA retirada de CVC

| Indicaciones de retirada del CVC |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Bacteriemia complicada: sepsis grave, persistencia hemocultivo positivo > 72 h, tromboflebitis supurada, endocarditis, osteomielitis o émbolo séptico - Pus en el punto de entrada - Infección por <i>S.aureus</i>, <i>Enterococo spp</i>, BGN, hongos, micobacterias - Bacteriemia persistente > 72 horas con antibioterapia adecuada |

b) Antibioterapia

La elección de la antibioterapia se debe dirigir por la epidemiología de la unidad y las características del paciente. Se deben cubrir de forma empírica gérmenes gram positivos y BGN ajustando posteriormente el tratamiento al antibiograma. Según las recomendaciones de la

SEMICYUC-SEIMC, el inicio del antibiótico debe ser precoz en pacientes con sepsis grave o shock, si existen signos locales de infección supurada o inmunosupresión grave. En pacientes con cardiopatía valvular o dispositivos intravasculares se debe valorar individualmente. En el resto de casos puede esperarse a iniciar el tratamiento hasta obtener los resultados microbiológicos (169).

Respecto a las fungemias, la nutrición parenteral, el tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro, los pacientes con leucemia/linfomas, antecedente de trasplantes o colonización por *Candida*, pueden predisponer a este tipo de gérmenes; por lo que hay que valorar su cobertura en pacientes sépticos que tengan factores de riesgo.

2.2 Infecciones respiratorias asociadas a ventilación mecánica (IRAV)

Definición

Se define infección respiratoria asociada a ventilación mecánica como un cuadro caracterizado por clínica infecciosa del tracto respiratorio (fiebre, tos, aumento de secreciones) que aparece a partir de las 48 horas del inicio de la ventilación mecánica, hasta 72 horas después de su retirada (162). La definición clásica de neumonía asociada a ventilación (NAV) incluía la aparición de infiltrados en la radiografía de tórax. Se definía un paso previo al desarrollo de la neumonía denominado traqueobronquitis asociada a ventilación (TAV), en la que no se encontraban alteraciones radiológicas. Esta definición ha cambiado los últimos años, ya que la evidencia científica ha considerado la TAV como una entidad independiente, progrese o no a neumonía (177). De esta forma, según las definiciones actuales, las IRAV incluyen tanto la neumonía (NAV) como la traqueobronquitis asociada al ventilador (TAV).

Epidemiología

La prevalencia en las UCI se estima en torno un 5% considerándose la primera causa de infección asociado a dispositivo en el adulto (22). En nuestro medio, la prevalencia en el paciente pediátrico es menor. Según los datos del registro ENVIN pediátrico del año 2019, un 0,82% de los pacientes ingresados presentaron una NAV, frente al 1,75% de los pacientes adultos. En niños, las NAV supusieron el 16% de todas las infecciones nosocomiales diagnosticadas y la tasa de NAV fue de 3,28 por cada 1000 días de VM, siendo en adultos de 5,41 por cada 1000 días de VM. A día de hoy, no es obligatorio registrar las TAV en la base de datos del ENVIN, por lo que no disponemos de datos referentes a dicha patología en nuestro medio. En el paciente pediátrico se estima que la TAV es más prevalente que la NAV, siendo esta una importante causa de morbilidad, aumento de la estancia en UCIP y de los costes sanitarios (178) (179), por lo que

los datos respecto a las IRAV en global pueden estar infraestimados. Algunos estudios han mostrado una incidencia de TAV de 1,8-8,3/1.000 días de VM (180) (181).

Patogenia

Los microorganismos responsables de la infección pueden acceder al pulmón de diferentes maneras:

- Por aspiración de secreciones de orofaringe o contenido gástrico de organismos patógenos (vía más frecuente)
- A través de un biofilm formado a través del tubo endotraqueal o cánula de traqueostomía
- Inoculación directa por una asepsia incorrecta durante la intubación o contaminación del material utilizado
- Vía hematógena (muy poco frecuente)

La colonización orofaríngea, la escasa movilidad respiratoria, la falta de higiene oral, la sedación y los cuadros de delirium favorecen la acumulación de secreciones purulentas que pueden producir daño en las células epiteliales y favorecer la aparición de la infección respiratoria (182).

Factores de riesgo asociados a VM

Diferentes estudios en adultos han identificado una serie de factores de riesgo para desarrollar una IRAV (183) (184) (182):

- Comorbilidades del paciente
- Duración ventilación mecánica
- Reintubación, transporte intrahospitalario
- Cambio frecuente de tubuladuras
- Enfermedad pulmonar crónica
- Disminución del nivel de conciencia
- Aspiración
- Fármacos que aumentan el pH gástrico (resultados dispares entre estudios) (185) (186) (187)
- Exposición previa a antibiótico, especialmente antibioterapia de amplio espectro
- Exposición acumulada a opioides
- Paciente politraumatizado
- Parálisis
- Uso de relajantes musculares y glucocorticoides

- Malnutrición, insuficiencia renal crónica, hospitalizaciones previas

La evidencia disponible es menor en el paciente pediátrico, aunque los factores de riesgo detectados en los estudios publicados en unidades de cuidados intensivos pediátricas y neonatales son similares (188) (189).

Etiología

Los dispositivos intratraqueales se colonizan relativamente rápido con gérmenes potencialmente patógenos (180). Los microorganismos que colonizan van a depender de la epidemiología de la unidad y de las características del paciente. El tiempo de duración de la ventilación mecánica también es otro determinante. Las infecciones que se producen de forma precoz (<4 días), suelen estar producidas por gérmenes comunitarios de la orofaringe que ya colonizaban previamente al paciente (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*). En cambio, a partir del 5º día de VM, los responsables de la infección suelen ser gérmenes de origen hospitalario (*P. aeruginosa*, *Klebsiella sp*, *BGN tipo enterobacterias*, *SAMR*, *Enterococcus faecalis* y *Stenotrophomonas Maltophilia*) (190).

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos y microbiológicos (190). Se debe sospechar una IRV en todo paciente con empeoramiento respiratorio, signos clínicos de infección, sobre todo si existen cambios en las secreciones. Siguiendo las guías actuales, la radiografía de tórax orientará al diagnóstico diferencial entre la NAV y la TAV, con presencia de un infiltrado en caso de neumonía. Esto puede ser difícil de valorar en el paciente crítico, en el que podemos encontrar otras alteraciones radiológicas como edema pulmonar, atelectasias, hemorragia pulmonar o el SDRA que compliquen el diagnóstico. Se han diseñado scores como el *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) que ayudan a predecir la probabilidad de NAV (191). Sin embargo, han demostrado una sensibilidad y especificidad baja, con gran variabilidad interobservador, por lo que su utilidad es limitada en la práctica clínica y las guías actuales no recomiendan su uso (190).

En 2008 los CDC establecieron una serie de criterios (192) para el diagnóstico de las IRV. Para el diagnóstico de la NAV se establecieron unos criterios radiológicos y clínico-analíticos; y para diagnosticar una TAV se deben cumplir los criterios clínico-analíticos y microbiológicos. Estos criterios eran complejos de aplicar en la práctica clínica por lo que en el año 2012 se diseñaron unos criterios simplificados (193) con el objetivo de facilitar el diagnóstico (tabla 12). Dichos criterios han demostrado realizar un diagnóstico más rápido, objetivo y predecir el pronóstico de una forma más efectiva. Al igual que en la clasificación previa, la diferencia entre

la NAV y la TAV es la falta de infiltrado en la radiografía en la TAV, siendo en esta última entidad obligatorio obtener un cultivo positivo.

Tabla 12. Criterios diagnósticos IRAV CDC 2008 simplificados

| | TAV | NAV |
|---|--|---|
| Criterios clínicos | - Fiebre (temperatura > 38°C) sin otra causa reconocida o Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm ³) /leucocitosis (≥12.000 leucocitos/mm ³) + - Secreciones purulentas por tubo endotraqueal o traqueostomía - Empeoramiento respiratorio | |
| Radiografía tórax | No infiltrados | Infiltrado NUEVO o PROGRESIVO y persistente, consolidación o cavitación |
| Confirmación microbiológica (necesaria en TAV) | ASPIRADO TRAQUEAL Gram: ≥ 25 PMN con/sin bacterias Cultivo semicuantitativo: crecimiento moderado-abundante Cultivo cuantitativo: ≥ 10 ⁶ UFC/mL | |
| | No necesario PSB/BAL | PSB: ≥ 10 ³ UFC/mL BAL: ≥ 10 ⁴ UFC/mL |

PMN: polimorfonucleares, UFC: unidades formadoras de colonias, BAL: bronchoalveolar lavage (lavado broncoalveolar); PBS: protected brush specimen (cepillado broncoalveolar protegido)

En 2013 los CDC publicaron unas nuevas guías haciendo hincapié en el empeoramiento respiratorio como síntoma guía, identificando todo aquel proceso que causa un deterioro respiratorio, sea de origen infeccioso o no. Esto se basa en que la mayoría de los estudios señalan que el grado de hipoxemia es la variable determinante del impacto pronóstico en pacientes sometidos a ventilación mecánica (194). El empeoramiento respiratorio se definió como la presencia de hipoxemia que conlleva cambios en dos parámetros del respirador (PEEP, FiO₂). De esta manera clasificaban 4 niveles de eventos asociados al ventilador (VAE, *Ventilator-Associated Events*) (194).

- a) **Condición asociada al ventilador (VAC; Ventilator-Associated Condition)**, si cumple los criterios establecidos de este empeoramiento respiratorio.
- b) **Complicación asociada al ventilador relacionada con infección (IVAC; Infectious-related Ventilation Associated Complication)**. Si se acompaña de alteraciones de la temperatura o del conteo de leucocitos en sangre, y que lleve al inicio de un antibiótico durante al menos 4 días.
- c) **Posible neumonía asociada a ventilación mecánica**, si la muestra respiratoria cumple criterios cualitativos de infección (lavado broncoalveolar (LBA) con ≥25 neutrófilos y ≤10 células epiteliales por campo o cultivo positivo del esputo, aspirado endotraqueal o LBA)

- d) Probable neumonía**, si cumple criterios cuantitativos de infección (aspirado endotraqueal $\geq 10^5$ UCF/mL, LBA con $\geq 10^4$ UCF/mL o cepillados broncoalveolar $\geq 10^3$ UCF/mL; o uno de los siguientes: cultivo positivo líquido pleural, tejido pulmonar, test positivo para legionela, detección positiva de virus respiratorios).

En pacientes adultos, se han realizado distintos estudios para evaluar la aplicabilidad de estos criterios, evidenciándose que no se diagnostican los mismos casos de NAV en comparación con los criterios diagnósticos previos, identificando otro grupo de pacientes (195). En los últimos años se han diseñado unas variantes pediátricas CDC-2013 que han sido evaluadas en diferentes estudios, con resultados dispares sobre la prevalencia y la identificación de los pacientes (196) (197) (198).

Tratamiento

La elección del antibiótico depende de varios factores (182):

- a) Flora microbiana de cada unidad
- b) Factores de riesgo de los pacientes, comorbilidades, exposición previa a antibiótico
- c) Momento de inicio de la IRAV: en pacientes con IRAV precoces (<4 días) y en ausencia de factores de riesgo, se puede plantear el uso de antibióticos que cubran los gérmenes habituales que colonizan la orofaringe, siendo suficiente amoxicilina-clavulánico, cefotaxima o ceftriaxona. En pacientes con IRAV de aparición tardía (>4 días), o en presencia de factores de riesgo (inmunosupresión, shock séptico asociado, hipoxemia grave, colonización respiratoria) se debe considerar cobertura ampliada para BGN, antipseudomónica y SAMR. Respecto a la cobertura para SAMR, la vancomicina tiene baja penetrancia pulmonar, por lo que se recomienda actualmente el uso de otros antibióticos como el linezolid. Otro germen a tener en cuenta en *Stenotrophomonas*, sobre todo en pacientes que han recibido meropenem previo.

Respecto a la duración del tratamiento, en el momento actual se considera que pautas de 7 días para NAV son seguras. En caso de que el paciente se mantenga afebril 48 horas, y los cultivos sean negativos, el tratamiento antibiótico se podría suspender tras cumplir 5 días de tratamiento.

2.3 Infección de orina asociada a sonda vesical (ITU-SV)

Definiciones

La ITU-SV se define como la presencia de signos y síntomas relacionados con infección del tracto urinario junto una bacteriuria significativa en un paciente portador de sonda uretral, en ausencia de otro foco de infección identificado (14). Los síntomas relacionados son aparición o empeoramiento de la fiebre, alteración del estado general, letargia en ausencia de otra causa, dolor en flanco, hematuria aguda, o, si el catéter ha sido retirado, síntomas urinarios como disuria, urgencia miccional y dolor suprapúbico (14). La fiebre puede ser el único síntoma en los pacientes críticos (199).

La colonización bacteriana de la orina es frecuente en pacientes con SV. Las guías establecen como punto de corte 10^3 UFC/ml para diferenciarla de una bacteriuria significativa, así como el crecimiento de 1 o más bacterias en el cultivo.

Epidemiología

La infección del tracto urinario asociada a sonda vesical (ITU-SV) supone hasta un 13% de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en pediatría. La tasa de ITU-SV en pediatría varía de 1,4-3,1 por cada 1000 días de sonda uretral (200) (201). Según los datos del informe ENVIN del 2019, en las UCIPs la incidencia de ITU-SV fue de 5,05/1000 días de SV (22).

Las ITU-SV pueden causar complicaciones graves como bacteriemias, pielonefritis y meningitis, y conllevan un riesgo ajustado de mortalidad mayor que aquellos pacientes sin infección (202) (203); y son frecuentemente prevenibles gracias a diferentes medidas y programas de mejora de la calidad (204).

Patogenia

Existen diferentes formas a través de las cuales los gérmenes pueden producir la infección en el tracto urinario (199):

- Migración de la microbiota endógena del periné, que asciende al tracto urinario a través de la superficie externa de la SV (mecanismo más frecuente)
- Contaminación intraluminal del sistema colector
- Diseminación hematológica: muy poco frecuente

Factores de riesgo (199)

Diferentes factores han demostrado favorecer las infecciones del tracto urinario, como son la duración del sondaje uretral (principal factor asociado), la mala adherencia a las medidas

de asepsia en la manipulación y cuidados de la SV, el sexo femenino, la colonización bacteriana del periné y la gravedad de la enfermedad subyacente.

Etiología

Los gérmenes más frecuentemente implicados en la ITU-SV son enterobacterias, como *E. coli* y *Klebsiella spp.* En las UCI suelen ser también prevalentes otros gérmenes como son *Cándida spp.*, *Enterococcus spp.* y *P. aeruginosa* (199).

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico se deben cumplir una serie de criterios clínicos y microbiológicos (205) (206):

- a) Criterios clínicos (al menos uno de los siguientes)
 - Fiebre > 38º
 - Tensión en zona suprapúbica o urgencia urinaria
 - Piuria: 10 leucocitos/ mL o 3 leucocitos a la inspección de una muestra de orina no centrifugada con un objetivo de gran aumento
- b) Criterios microbiológicos
 - Pacientes sin tratamiento antibiótico: cultivo de orina con aislamiento de 10⁵ UFC/mL de no más de dos microorganismos
 - Pacientes con tratamiento antibiótico: cultivo de orina con aislamiento en un urocultivo de un único microorganismo

Tratamiento

Ante la sospecha de una ITU-SV sintomática se debe proceder a la retirada de la sonda uretral y obtención de un nuevo urocultivo para descartar la colonización de la sonda. El urocultivo puede obtenerse a través de la nueva sonda uretral si la indicación de sondaje vesical persiste, o a través de micción espontánea (14). La elección de la antibioterapia empírica se realiza teniendo en cuenta la flora de la unidad, y se ajustará al microorganismo responsable en cuanto sea posible. La duración del tratamiento es de 7 a 14 días dependiendo del germen y la evolución (200) (199).

2.4 Prevención de la infección nosocomial

Desde el año 2009 se han diseñado una serie de proyectos desde la SEMICYUC con la participación del Ministerio de Sanidad y Cultura y la OMS, con el objetivo de disminuir las IRAS, cuya implantación de medidas ha demostrado una disminución en la morbimortalidad del paciente crítico. El primer proyecto en desarrollarse fue el de "Bacteriemia Zero" en el año 2009,

al que le han seguido el proyecto “Neumonía Zero”, “Resistencia Zero” e “ITU-Zero”. Los diferentes programas se componen de dos partes, un paquete de medidas estandarizadas para el manejo de los dispositivos y una serie de medidas dirigidas a promover una cultura de seguridad en el trabajo diario. En el caso del proyecto “Resistencia Zero” se definen 3 puntos de actuación: el uso adecuado de antibióticos, la detección y aislamiento al ingreso de pacientes colonizados por BMR y la actuación sobre los reservorios (207) (208).

La implementación de dichas medidas ha demostrado disminuir las tasas de las diferentes IRAS tanto en el paciente adulto como pediátrico (196) (201) (207) (209) (210). Las medidas del proyecto “Resistencia Zero” también han demostrado reducir las tasas de colonización e infección por gérmenes multirresistente (MDR) (22) (166). Las tablas 13, 14, 15 y 16 resumen las estrategias de los diferentes proyectos.

Tabla 13. Proyecto Bacteriemia Zero (212)

| |
|--|
| <p>Medidas durante la inserción CVC</p> <ul style="list-style-type: none"> Plantearse la indicación y reevaluar diariamente la necesidad de un CVC Formación previa del personal Medidas de asepsia del personal implicado o que esté cerca del lugar del procedimiento Antisepsia del sitio de inserción Esterilidad del personal que realiza el procedimiento Preferencia de la vena subclavia como lugar de colocación (adultos) |
| <p>Medidas de cuidado y mantenimiento CVC</p> <ul style="list-style-type: none"> Higiene de manos y guantes estériles para la manipulación Administración de medicación de forma aséptica Desinfección en el cambio y manejo de conectores y sistemas |

Tabla 14. Paquete de medidas del proyecto Neumonía Zero (213)

| |
|---|
| <p>Estrategias no farmacológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formación del personal de enfermería en manipulación de vía aérea. - Lavado de manos antes y después de manipulación vía aérea. - Uso de guantes estériles en la manipulación de la sonda de aspiración, con uso de bata desechable y protección ocular si la aspiración es abierta. - Aspiración de secreciones intratraqueales de forma aséptica, evitando la instilación rutinaria de suero fisiológico. Uso preferente de sistemas cerrados. - Posición semiincorporada del paciente (30-45°). - Uso preferente de tubos endotraqueales con balón para asegurar el sellado de la vía aérea - Evitar hinchado excesivo del balón para evitar úlceras traqueales. - Mantener la presión del neumotaponamiento entre 20-25 cm H₂O. - Uso de sistemas con aspiración subglótica (posible en TET a partir del nº 6). - Mantener la permeabilidad del circuito, retirando la condensación de agua de las tubuladuras. - Higiene bucal y cepillado de dientes. - Evitar la sobredistensión gástrica para disminuir la posibilidad de aspiración. - Disminuir la necesidad y el tiempo de ventilación mecánica si es posible. - Realización de fisioterapia respiratoria. |
| <p>Estrategias farmacológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descontaminación selectiva orofaríngea y/o del tubo digestivo. - No se recomiendan los antibióticos inhalados rutinarios en las colonizaciones. - Profilaxis antibiótica con amoxicilina-clavulánico, cefotaxima o ceftriaxona en los pacientes que se intuban en situación de bajo nivel de conciencia. |

Tabla 15. Medidas Proyecto ITU-Zero (206)

| |
|--|
| <p>1. Uso apropiado de la SV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilizar sonda uretral cuando esté indicado, con sistema de circuito cerrado y puerto para toma de muestras - Valorar diariamente la indicación de SV y retirar lo antes posible |
| <p>2. Inserción adecuada de la SV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Realizar higiene de manos inmediatamente antes y después de la inserción o de cualquier manipulación de la SV - Colocación con técnica estéril |
| <p>3. Mantenimiento de la SV</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mantener siempre cerrado el sistema colector (sonda uretral, tubo de drenaje y bolsa colectora) - Mantener el flujo de orina libre sin obstáculos en el circuito, y la bolsa colectora por debajo del nivel de la vejiga |
| <p>4. Garantizar la calidad de los cuidados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Formación al personal sanitario sobre la inserción y mantenimiento de la SV - Revisión y actualización de los protocolos de inserción y cada 3 años y/o cuando se publique nueva evidencia - Información periódica al personal sanitario de las tasas de ITU-SV |
| <p>5. No hacer</p> <ul style="list-style-type: none"> - Utilizar antisépticos y antibióticos en la higiene diaria - Usar antimicrobianos profilácticos en la inserción, mantenimiento o retirada de la sonda uretral - Cambiar de forma rutinaria y periódica la sonda uretral - Realizar lavados vesicales - Tomar cultivos si no se sospecha infección, excepto para estudios de colonización - Utilizar de modo rutinario de sondas impregnadas de antimicrobianos - Pautar tratamiento antimicrobiano en la bacteriuria asintomática |

Tabla 16. Paquete de medidas proyecto resistencia Zero (214)

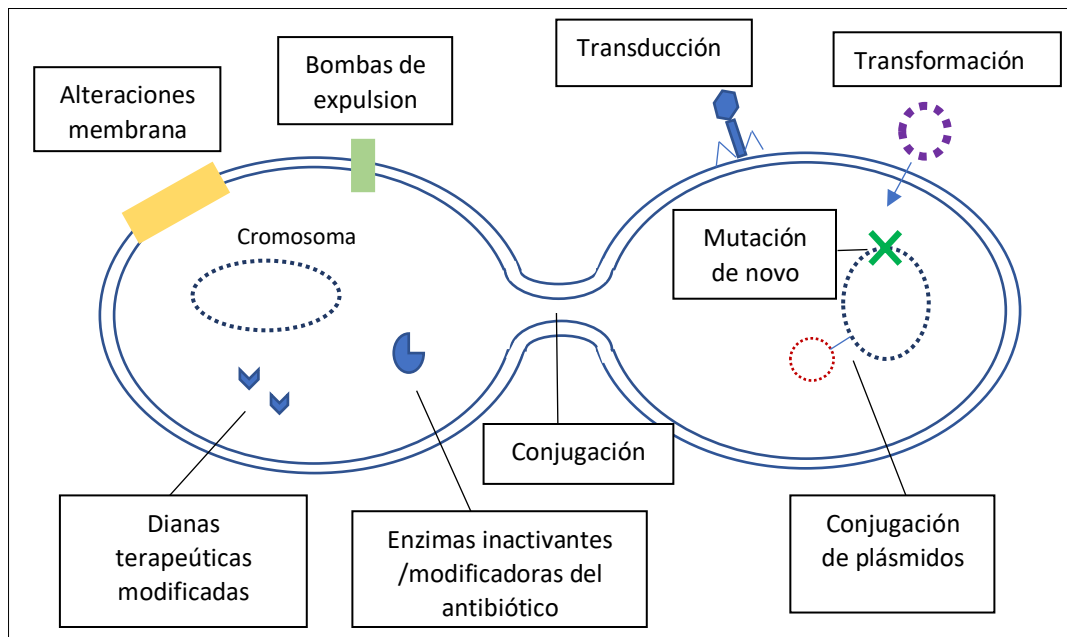
- Designar en cada UCI un médico intensivista responsable del control de antimicrobianos
- Iniciar antibióticos solo cuando existe la sospecha clínica o microbiológica de infección
- Obtener las muestras más adecuadas para cultivo previo al inicio de antibióticos
- Elegir los antibióticos empíricos utilizando protocolos terapéuticos actualizados
- Obtener una respuesta rápida del laboratorio de microbiología
- Seleccionar un tratamiento dirigido cuando se conozca la etiología de la infección
- Monitorizar la eficacia del tratamiento
- Vigilar la aparición de efectos secundarios o BMR
- Limitar la duración del tratamiento en función de la respuesta clínica o microbiológica
- Implicar a todo el equipo médico en la necesidad del cumplimiento de las normas de política de antibióticos

III. Infecciones por gérmenes multirresistentes (MDR)

La resistencia bacteriana a antibióticos existe desde hace millones de años, aunque estos organismos estaban limitados en el medio ambiente. El uso de antibióticos en la medicina, agricultura y veterinaria ha favorecido la aparición de nuevas resistencias, así como la selección de otros microorganismos con un impacto muy importante en la medicina (211) (212).

1. Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia pueden ser intrínsecos y extrínsecos (211). Los mecanismos intrínsecos hacen referencia a las mutaciones de novo que se producen en el ácido nucleico bacteriano. Los mecanismos extrínsecos son aquellos en los que se produce una transferencia horizontal entre bacterias de los genes que conllevan resistencias, y es el mecanismo principal responsable de la pandemia de gérmenes multirresistentes que existe en la actualidad. La transferencia horizontal de genes puede ocurrir principalmente a través de 3 mecanismos: transducción (a través de vectores como bacteriófagos), transformación (recombinación homóloga) y conjugación (transferencia de ADN por contacto directo entre bacterias). Este último es el principal mecanismo de diseminación de resistencias bacterianas (213). De esta manera las bacterias adquieren mecanismos para evitar la acción del antibiótico, a través de enzimas que los modifican o degradan dichos fármacos, genes que modifican las dianas terapéuticas, genes que disminuyen la permeabilidad a través de la membrana celular o producen cambios en esta, o alteraciones que aumentan la salida del antibiótico de la bacteria (Figura 5).

Figura 5. Mecanismos de resistencia bacteriana

Adaptado: Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Mar;32(1):1-17 (211)

2. Impacto de las infecciones MDR

Recientemente se ha calculado el impacto de las infecciones por bacterias resistentes en la población europea, calculando una mortalidad atribuible de 25.000-33.000 pacientes anuales, con 2.500.000 días de hospitalización adicionales (214), con un impacto mayor en la población a partir de 65 años y en lactantes menores de un año. Los datos en Estados Unidos son similares, con unas 23.000 muertes anuales por infecciones por gérmenes multirresistentes (215).

Basándose en estos datos, la organización Mundial de la Salud ha elaborado un listado de las bacterias más relevantes para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos (tabla 17), y se ha propuesto el objetivo de conseguir 5 nuevos antibióticos para el año 2025 (216). La IDSA también ha elaborado una lista con los principales patógenos resistentes bajo el acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter species*), con el objetivo de favorecer la investigación de nuevos antibióticos contra estos gérmenes (217).

Tabla 17. Lista de la OMS de bacterias más relevantes para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos

| Lista de la OMS de las bacterias más relevantes para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos |
|--|
| <p>Prioridad 1 (crítica)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multirresistente - <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenem - <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenem - <i>Enterobacteria</i> resistente a carbapenem, resistente a cefalosporinas de 3ª generación |
| <p>Prioridad 2 (alta)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Enterococo faecium</i> resistente a vancomicina - <i>Campylobacter spp</i>, resistente fluoroquilonona - <i>S. aureus</i> resistente a meticilina, resistente a vancomicina - <i>Salmonella spp</i>, resistente a fluoroquinolona - <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, resistente cefalosporina 3ª generación, resistente fluoroquinolona - <i>Helicobacter pylori</i> resistente claritromicina |
| <p>Prioridad 3 (media)</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. pneumoniae</i> no susceptible a penicilina - <i>H. influenzae</i> resistente ampicilina - <i>Shigella spp</i> resistente fluorquinolona |

3. Epidemiología

En Europa existen dos redes de vigilancia para las infecciones por MDR, la EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), que incluye pacientes de todas las edades, y la iniciativa The ARPEC Project (*Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*) que incluye solo niños. En 2015 se publicó un artículo que comparaba los resultados entre ambas redes, con el objetivo de establecer diferencias entre las infecciones MDR en niños y pacientes adultos (218). El 95% de los hospitales pediátricos del estudio era hospitales terciarios (con un porcentaje mayor de camas de UCI), frente un 36% de los hospitales incluidos de adultos. Detectaron un porcentaje de resistencia a penicilina mayor en niños, así como resistencia a carbapenems, y mayores tasas de *Pseudomonas* resistentes. En pacientes mayores de 1 año objetivaron BGN resistentes de forma más frecuente, y en menores de 1 año mayor resistencia de gérmenes gram positivos, sin encontrar diferencias de la incidencia de SAMR en ambos grupos de edad.

4. Factores de riesgo de infección MDR

Se han detectado diferentes factores de riesgo de colonización / infección por MDR en UCIP, entre los que se encuentran el tratamiento con antibiótico previo, el uso de dispositivos invasivos, el antecedente de ingresos previos en UCIP, el uso de nutrición parenteral, la prematuridad, presentar comorbilidades y el antecedente de viajes a otros continentes (219) (220) (221).

IV. Papel de los biomarcadores en el diagnóstico de infección

Los biomarcadores son moléculas medibles en muestras biológicas cuyas concentraciones influyen o predicen la incidencia de un evento o enfermedad. En el caso de los biomarcadores de infección, el ideal es aquel que tiene una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo la hora de diagnosticar una infección bacteriana (222).

Muchas moléculas han sido estudiadas como biomarcadores con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz de una infección bacteriana, monitorizar su evolución, estratificar el riesgo y guiar el tratamiento antibiótico. De los biomarcadores estudiados, ninguno ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 100% al mismo tiempo en el diagnóstico de infección grave, pero si pueden ayudarnos en la toma de decisiones. Los estudios actuales están centrados en investigaciones sobre la genómica y metabólica, cuyos resultados están pendientes hoy en día. Por eso es necesario conocer y optimizar lo biomarcadores disponibles y más utilizados en la práctica clínica habitual.

1. Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR ha sido el biomarcador más utilizado de forma clásica desde su descubrimiento en el suero de pacientes con neumonía neumocócica (223).

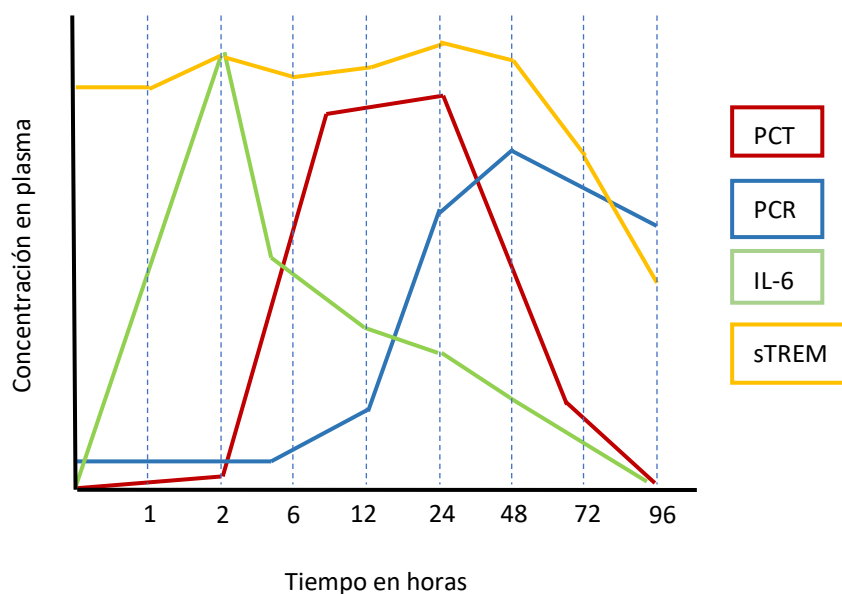
Propiedades bioquímicas

La PCR es una proteína pentamérica de fase aguda liberada en los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6, la IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios. Además, está involucrada en diferentes funciones inmunológicas. Su gen está ubicado en el brazo largo del cromosoma 1 (224).

Cinética

La PCR comienza a elevarse a las 12 horas de una agresión bacteriana, alcanzando su pico a las 48 horas, para descender posteriormente. Por su lenta cinética, no es de utilidad para la monitorización de la respuesta terapéutica, ya que el hígado sigue sintetizando PCR días después de haber iniciado la resolución del cuadro clínico (Figura 6).

Figura 6. Cinética de biomarcadores



Adaptado: Jiménez AJ, et al. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2014;32(3):177–190 (224)

Funciones

Las principales funciones de la PCR son la activación de la vía clásica del complemento, modulación de la función de las células fagocíticas, y aumento la citotoxicidad medida celular (225).

Utilidad

Debido a que los procesos inflamatorios, ya sean agudos o crónicos, pueden aumentar su valor; su sensibilidad y especificidad es más baja que la procalcitonina (121) (224). Esto unido a su cinética lenta presenta limitaciones en su capacidad diagnóstica de infección. Estudios realizados estiman una sensibilidad en torno el 75% y especificidad del 67% en el diagnóstico de infección bacteriana. Si se ha mostrado superior en el diagnóstico de infección respecto al recuento leucocitario (121). Por su papel como marcador inflamatorio, la determinación de PCR

se ha mostrado útil en otras patologías como son la monitorización y diagnóstico de enfermedades reumatológicas (Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, polimialgia reumática y arteritis de células Gigantes), valor predictivo en la enfermedad cardiovascular, o como marcador pronóstico en otras enfermedades crónicas como la Diabetes tipo 2 o la enfermedad vascular periférica (225).

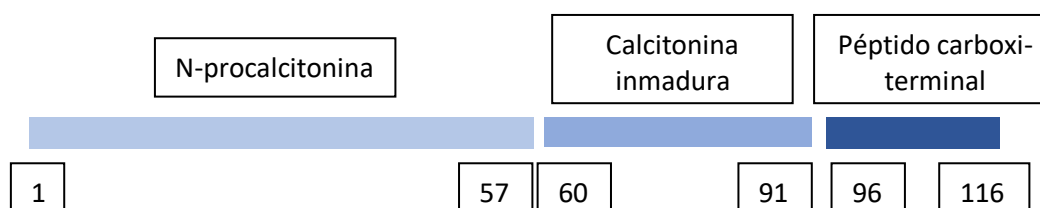
2. Procalcitonina (PCT)

En las últimas décadas la PCT ha demostrado ser un biomarcador útil en el ámbito de los Cuidados Intensivos. A parte de su uso para el diagnóstico de infecciones bacterianas, también se ha utilizado para mejorar la elección del antibiótico y monitorizar la evolución, lo que permite guiar la duración del tratamiento en pacientes pediátricos y adultos.

Propiedades bioquímicas

La procalcitonina es un polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la hormona calcitonina (figura 6), la responsable de disminuir los niveles de calcio en respuesta a la hipercalcemia. La PCT se compone de 3 secciones: secuencia N-procalcitonina (N-PCT), calcitonina inmadura y el péptido carboxi-terminal de la calcitonina (figura 7) (226). El gen CALC-1, en el cromosoma 11, es el responsable de la formación de la PCT. En individuos sanos la PCT se sintetiza en las células C del tiroides en concentraciones indetectables en la sangre (valores normales en sangre <0,05 ng/mL), y se convierte prácticamente toda en calcitonina (227).

Figura 7. Estructura de la PCT



Los estímulos inflamatorios y las infecciones bacterianas inducen un aumento de producción de la PCT no sólo en el tiroides sino en otros tejidos, como son las glándulas suprarrenales, el bazo, la médula espinal, el cerebro, páncreas, colon, pulmones y el tejido adiposo (227). Sin embargo, estos órganos son incapaces de sintetizar la calcitonina madura. Los lipopolisacáridos bacterianos, endotoxinas, la IL-1, IL-6 y el TNF α inducen su síntesis, por lo que

no se libera ante estímulos víricos y fúngicos, solo en respuesta a mediadores proinflamatorios bacterianos (228). Sus niveles tienen relación con la carga bacteriana, con la concentración de endotoxina.

Cinética

La PCT se eleva de forma precoz tras el estímulo bacteriano, iniciando el ascenso a las 4-6 horas y alcanzando el pico máximo a las 12 horas. Su vida media es de 20-36 horas y es independiente de la excreción renal (figura 5). Sus valores son también útiles en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis, neutropénicos, enfermedades autoinmunes o reumatológicas, ya que sus niveles también son valorables en estos grupos de pacientes (224).

Funciones

La PCT tiene una serie de funciones inmunomoduladoras disminuyendo la fagocitosis, favoreciendo la migración de neutrófilos y la quimotaxis de monocitos (229). A día de hoy no está claro si es simplemente un biomarcador o desempeña un papel en la respuesta inflamatoria. Parece estar asociada a la vasodilatación en el shock séptico, aumentando la expresión de la Óxido Nítrico sintetasa (230).

Utilidad

La PCT se ha mostrado útil tanto en el diagnóstico de infección bacteriana como ayuda para guiar la duración del tratamiento antibiótico.

a) Diagnóstico de infección. Existen numerosos estudios y diversos metaanálisis que evalúan la capacidad diagnóstica de la PCT en las infecciones bacterianas graves, así como su papel para diferenciar una infección bacteriana de una infección viral, con una sensibilidad en torno 0,59-0,89 y una especificidad de 0,74-0,81; y un área bajo la curva (AUC ROC) entre 0,84-0,85 según los diferentes estudios (119) (121) (231)(232) (233). En general, valores bajos de PCT (hasta 2 ng/mL) no se han mostrado útiles para diferenciar aquellos pacientes con una infección grave. Concentraciones a partir de 10 ng/mL sí que sugieren un riesgo aumentado de sepsis (234), y valores por debajo de 0,2 ng/mL, tiene un VPN muy alto (>98%) (235). También se ha mostrado superior a la PCR y al recuento leucocitario para detectar infección bacteriana grave en niños con fiebre sin foco (233).

b) Duración del tratamiento. La PCT se ha mostrado útil y segura para guiar la duración del antibiótico, principalmente en pacientes con infecciones respiratorias. Son muchos los estudios randomizados controlados realizados en pacientes adultos con infecciones bacterianas graves que evalúan algoritmos de retirada de antibiótico basándose en los

valores de PCT, así como varios metaanálisis, que han mostrado una media de reducción del tratamiento de 2 días, sin diferencias en la mortalidad o tiempo de ingreso hospitalario (236) (237). En el paciente pediátrico también hay publicados varios estudios de pacientes con neumonía, infecciones nosocomiales y sospecha de sepsis neonatal, en los que la aplicación de algoritmos de retirada del antibiótico basados en la PCT ha demostrado una reducción en los días de tratamiento sin efecto en la mortalidad (244)(238).

Diferentes situaciones pueden aumentar sus valores sin que implique una infección bacteriana como son el trauma grave, cirugía mayor reciente, rechazo de un órgano, invasión fúngica masiva, shock cardiogénico grave, infección por *Plasmodium falciparum*, SDRA, carcinoma medular de tiroides, cáncer de pulmón de células pequeñas, el feocromocitoma, la isquemia mesentérica y pancreatitis (227) (240). Un punto importante a tener en cuenta es que el uso de corticoides no afecta de forma significativa los niveles de PCT en casos de sepsis o neumonía (241).

3. MR-Pro-Adrenomedulina

Uno de los biomarcadores más estudiados en los últimos años es la MR-Pro-Adrenomedulina, que se ha mostrado útil para detectar la probabilidad de progresión de la enfermedad en pacientes con resto de biomarcadores y scores clínicos de disfunción multiorgánica bajos (242).

Propiedades bioquímicas

La adrenomedulina es un péptido de 52 aminoácidos, cuyo locus génico está situado en el gen de la calcitonina (cromosoma 11). Posee una vida media muy corta de 22 minutos. Su molécula precursora es más estable, con una vida media más larga y fácil de detectar, en concreto la región media (MR-Pro-Adrenomedulina), por lo que los niveles de dicha molécula son los determinados en laboratorio en la práctica clínica. La adrenomedulina se libera principalmente en tejidos endoteliales ante estímulos infecciosos, y actúa como un potente vasodilatador con efectos natriuréticos (242).

Funciones

Reduce la permeabilidad endotelial, tiene efecto bactericida y tiene una función inmunomoduladora de las citoquinas pro-inflamatorias (242).

Utilidad

La adrenomedulina se ha mostrado útil para distinguir infección bacteriana de vírica, en la detección de sepsis y como predictor de bacteriemia (243) (244), aunque estudios realizados muestran que la PCT es superior en el diagnóstico de sepsis (245). La MR-ProADRN ha demostrado una buena capacidad para predecir el riesgo de mortalidad, gravedad y pronóstico, tanto en pacientes adultos como pediátricos (246) y con una capacidad mayor que la PCT y la PCR en el paciente pediátrico crítico (247) (245), resultados extrapolables al paciente adulto (248).

En la literatura está descrita su utilidad en pacientes pediátricos en la NAC para predecir el riesgo de complicaciones, diferenciar la etiología bacteriana y detectar bacteriemia asociada (249). También se ha estudiado su uso en el paciente con fiebre y neutropenia para detectar infección, con resultados dispares según los estudios (250), su valor diagnóstico de la apendicitis (251) y como marcador de daño renal en las infecciones urinarias (252).

4. Otros biomarcadores

- a) Leucocitos:** El recuento leucocitario y los valores de neutrófilos han sido usados históricamente para el diagnóstico de infección bacteriana, pero a lo largo del tiempo se ha evidenciado que el valor de estos tiene una sensibilidad baja en torno el 58% y una especificidad menor de 73% (233), siendo la PCR y la PCT superiores en el diagnóstico de infección (253). En los pacientes críticos ha demostrado una pobre utilidad diagnóstica (254). Los leucocitos aumentan en muchas situaciones diferentes, como la exposición a determinados fármacos, comorbilidades, u otras enfermedades agudas.
- b) Interleucinas (IL).** Las IL se sintetizan por las células del sistema mononuclear-fagocítico y se convierten, junto al factor de necrosis tumoral (TNF) α , en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda (PCR, PCT) (224). La IL-6 y la IL-8 han mostrado ser las citoquinas con mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar la sepsis de un cuadro de SIRS no infeccioso en el paciente pediátrico, aunque con un rendimiento menor que otros biomarcadores (255) (256). Ambas poseen una vida media muy corta (2-3 horas), lo que limita su utilidad práctica. También se han asociado a desarrollo de

síndrome de disfunción multiorgánica, mortalidad, y detección de bacteriemia en pacientes neutropénicos 253) (255) (256). La IL-27 también ha sido evaluada en diversos estudios en el paciente pediátrico crítico, en los que parece ser útil para estimar el riesgo de infección en pacientes con BRC (257).

- c) **Péptidos natriuréticos.** El precursor del péptido natriurético atrial (proANP) ha sido estudiado como predictor de bacteriemia en pacientes con pielonefritis encontrando una sensibilidad y especificidad similar a la PCR, inferior de nuevo a la PCT (258). También se han demostrado valores elevados de BNP y NT-proBNP en pacientes con sepsis sin disfunción cardíaca (259).
- d) **SuPAR.** El receptor soluble del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa (suPAR), también se ha estudiado como biomarcador en el diagnóstico de sepsis y pronóstico de mortalidad, aunque también con una capacidad diagnóstica inferior a la PCT (260).
- e) **Endotelina-1.** Es un potente agente vasoconstrictor que se sintetiza en las células endoteliales, y que se eleva en situaciones de infecciones sistémicas (261), induciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias. Modelos animales han demostrado que las endotoxinas aumentan la expresión y liberación de endotelina al torrente sanguíneo. En estudios en pacientes adultos, se ha objetivado que se correlaciona con el riesgo de mortalidad en el shock séptico (262).
- f) **sTREM1.** El receptor de superficie expresado en las células mieloides es una inmunoglobulina que se expresa en los neutrófilos y monocitos en presencia de bacterias y hongos. Tiene menor poder predictivo que otros biomarcadores para detectar infección en el paciente crítico (263).
- g) **Receptor soluble CD14 (presepsina).** La presepsina es el receptor de CD14 (*cluster of differentiation*) que se expresa en monocitos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. Se eleva en las primeras 2 horas de un estímulo infeccioso, alcanzando su pico a las 3 horas (264). Ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad en la detección de sepsis neonatal (265) y varios estudios han mostrado buenos resultados para el diagnóstico de bacteriemia/sepsis en el paciente pediátrico (266). Un metaanálisis reciente en niños ha mostrado que la presepsina tiene mayor sensibilidad que la PCT y la PCR para el diagnóstico de sepsis, pero con menor especificidad que estos biomarcadores, aunque con la limitación de que solo se incluyen 4 estudios en el análisis (264).

V. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

1. Origen de la línea de investigación

El sobreuso de antibióticos en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) se ha descrito ampliamente en la literatura. Se sabe que este hecho puede tener graves consecuencias no sólo porque el paciente puede sufrir efectos adversos y/o toxicidad medicamentosa, sino también por el gran impacto global que el aumento de resistencias bacterianas conlleva. Son diversos los factores que influyen en el sobreuso de antibióticos, que están, fundamentalmente determinados, por la ausencia de criterios objetivos sobre cuando iniciar y cuando finalizar el tratamiento con estos fármacos, exista o no confirmación microbiológica.

Las infecciones son una causa frecuente de ingreso en la UCIP, pero además el paciente crítico reúne una serie de características que le otorgan un mayor riesgo de infección relacionada con la asistencia sanitaria. Este hecho junto a la gravedad de los procesos que se tratan en estas unidades podría influir en la mayor prevalencia de antibioterapia en este tipo de unidades cuando se compara con otros servicios hospitalarios.

En nuestra experiencia, es más fácil iniciar el tratamiento antibiótico ante una sospecha de infección que retirarlo. Sobre todo, cuando no se dispone de datos objetivos de infección. Identificar la presencia de una infección bacteriana, decidir cuándo iniciar el antibiótico y cuándo retirarlo son auténticos retos en la práctica clínica diaria de las UCIP. Existen pocos estudios realizados en pediatría que hayan intentado determinar qué factores influyen en el inicio y mantenimiento del tratamiento antibiótico.

El desarrollo de diferentes herramientas objetivas que ayuden en la toma de decisiones sobre el manejo antibiótico es fundamental para la optimización del tratamiento. Los biomarcadores de infección han sido ampliamente estudiados, principalmente la Proteína C Reactiva y la Procalcitonina, entre los más de 250 biomarcadores descritos en la literatura. Pero hasta la fecha, ninguno ha mostrado una sensibilidad y especificidad “ideales” para detectar infección, y los puntos de corte identificados varían según la patología estudiada y las diferentes poblaciones.

La falta de criterios objetivos bien definidos en las recomendaciones nacionales e internacionales, conlleva que la decisión de inicio y tiempo de tratamiento antibiótico dependa en muchas ocasiones de la experiencia del facultativo y de los grupos o Unidades. Consideramos que, para mejorar la toma de decisiones respecto al uso de antibióticos sería fundamental conocer los factores que determinan el momento de inicio y la prolongación del tiempo de

administración de antibióticos en estos pacientes. Este estudio pretende identificar qué factores se asocian con el inicio del antibiótico y el mantenimiento prolongado de este cuando no existen datos objetivos de infección, con el objetivo de detectar aquellas prácticas que nos llevan al sobreuso de la antibioterapia y poder mejorar nuestra práctica clínica diaria. Además, pretende analizar la incidencia de infecciones adquiridas en la comunidad y relacionadas con la asistencia sanitaria en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de un hospital terciario, y detectar los factores de riesgo de infección bacteriana en estos pacientes; con el objetivo de optimizar y mejorar la toma de decisiones en el manejo de la antibioterapia por parte de los profesionales sanitarios. Por otra parte, dada la importancia de tener herramientas objetivas que apoyen la toma de decisiones, se pretende determinar puntos de corte para biomarcadores de infección en la cohorte estudiada.

2. Hipótesis

Determinadas variables dependientes del paciente influyen en el inicio de la antibioterapia en los pacientes pediátricos ingresados en cuidados intensivos, así como en la prolongación del tratamiento antibiótico, aunque no existan datos objetivos ni factores de riesgo de presentar una infección bacteriana.

VI. OBJETIVOS

1. Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es analizar qué factores influyen en el inicio del antibiótico y la prolongación de dicho tratamiento en ausencia de datos objetivos de infección bacteriana, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como infecciones nosocomiales, en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de un hospital terciario.

2. Objetivos secundarios

1. Describir la patología infecciosa adquirida en la comunidad y asociada con la asistencia sanitaria en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, así como los microorganismos responsables
2. Detectar variables predictoras de infección bacteriana en global, y en las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria
3. Comparar los valores de Reactantes de fase aguda al inicio, a las 24 horas y a las 72-96 horas de un cuadro de sospecha de infección, entre los pacientes con infección bacteriana demostrada y los pacientes sin infección bacteriana
4. Valorar la utilidad de los reactantes de fase aguda como variable predictora de infección bacteriana y establecer puntos de corte de infección

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de cohortes, para evaluar el impacto de determinadas variables en el inicio y el mantenimiento del tratamiento antibiótico en pacientes pediátricos que requieren ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.

2. Marco y población a estudio

2.1 Marco del estudio

La investigación se ha llevado a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Dicha unidad cuenta con un total de 16 camas, compartiendo espacio físico con el servicio de Anestesia y Reanimación Pediátrica. Se atiende unos 400-500 pacientes al año entre los que se incluyen niños con patología crítica médica de diferente etiología, pacientes con trasplante hepático, pacientes con cardiopatías congénitas en estadio pre y postoperatorio y pacientes ingresados tras cateterismo. Se realizan sesiones multidisciplinares de los pacientes a primera y última hora de la mañana, donde el equipo médico comenta la evolución de los pacientes, y se toman decisiones consensuadas acerca de la actitud diagnóstica y terapéutica. La unidad participa en los proyectos ZERO diseñados por la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias, cuyas medidas se han descrito previamente; y participa en la recogida de datos para la plataforma ENVIN-HELICS, para el registro de las infecciones nosocomiales.

2.2 Población de estudio

La población a estudio la constituyen todos los pacientes ingresados en dicha unidad (edades comprendidas entre 0 y 18 años) entre febrero de 2018 y febrero de 2019. Los criterios de ingreso en la unidad donde se ha llevado a cabo el estudio se ajustan a los establecidos en las Guías de ingreso, alta y triaje para las unidades de cuidados intensivos pediátricos en España (102). Se ha considerado criterio de exclusión para el estudio aquellos pacientes con ingreso menor a 24 horas.

2.3 Cálculo tamaño muestral

Al ser un estudio de cohortes se tuvo en cuenta la fórmula correspondiente para el cálculo del tamaño muestral en este tipo de estudios, con corrección de Yates (figura 8). Se ha asumido un riesgo α del 5% (intervalo confianza 95%) y un riesgo β del 20% (poder estadístico del 80%).

Figura 8. Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en estudios de cohortes

$$n = \frac{n'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n'r |P_2 - P_1|}} \right]^2$$

Para el cálculo se tuvo en cuenta la proporción del riesgo de infección bacteriana de los factores más importantes estudiados entre las dos cohortes. Las proporciones de riesgo en expuestos / no expuestos han sido obtenidas de estudios publicados al respecto, y se hicieron diferentes cálculos para los diferentes factores asociados, para optimizar el “n” calculado. A partir de esta “n” se realizaron los diferentes análisis entre las dos cohortes y el uso de antibióticos. La n calculada fue de 268 (134 expuestos / 134 no expuestos).

Una vez iniciada la recogida de datos, se consideró ampliar la muestra y recoger los datos de todo un año al considerarse que era un periodo más significativo para evaluar la incidencia de las diferentes infecciones, debido al carácter estacional de las mismas en estas unidades. Las infecciones respiratorias predominan en los meses de frío y la carga asistencial derivada de la cirugía cardíaca baja en los meses de verano. La “n” final del estudio fue de 418.

3. Protocolo y procedimientos del estudio

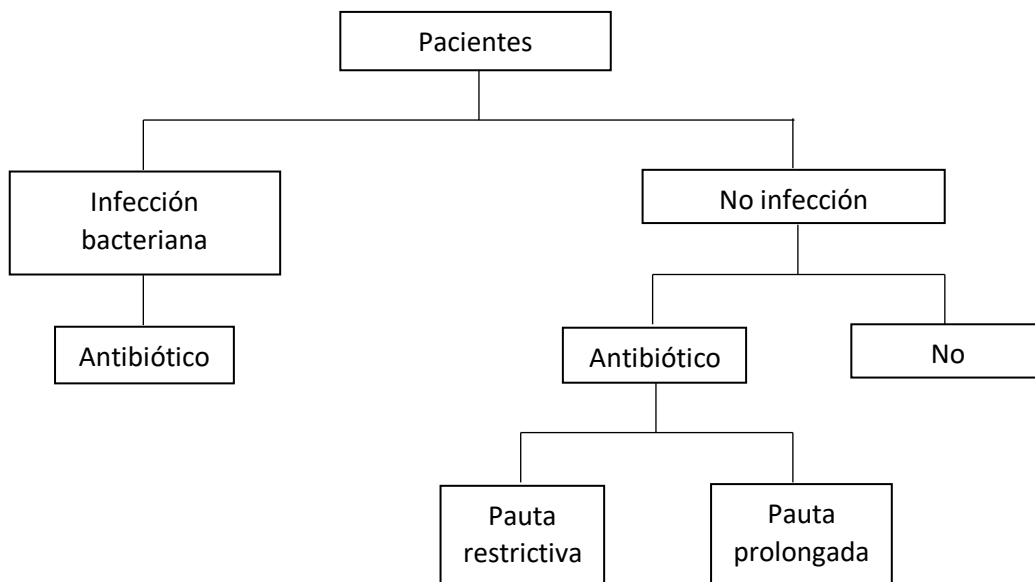
Es importante destacar que, en las unidades descritas previamente, el diagnóstico de infección y la toma de decisiones respecto al manejo del antibiótico se consensua a diario en las sesiones de los equipos médicos.

Todos los pacientes incluidos en el estudio se clasificaron en dos cohortes, los que presentaban datos objetivos de una infección bacteriana y los que no tenían datos de infección. Aquellos pacientes que no presentaron una infección bacteriana se dividieron en dos grupos según recibían o no antibióticos. Y a su vez, los pacientes que no tenían infección bacteriana demostrada y recibieron antibiótico se clasificaron en dos categorías: pacientes que recibían antibiótico durante más de 72 horas (terapia prolongada) y aquellos que fueron tratados

durante <72 horas (terapia restrictiva) (figura 9). Se siguieron todos los pacientes hasta el alta hospitalaria y se recogieron todos los episodios de infección, así como todos los episodios de antibioterapia. No se ha considerado en el estudio la toma de antibiótico como profilaxis por un procedimiento o patología concreta. Aquellos pacientes derivados de UCIPs de otros hospitales donde ya se había realizado el diagnóstico de una infección nosocomial y se había iniciado tratamiento antibiótico, no se tuvieron en cuenta como episodio de infección ni de antibioterapia.

Ante la sospecha de infección adquirida en la comunidad los pacientes recibieron antibioterapia ajustada a la sospecha del foco, y se tomaron muestras para cultivos y analíticas previo al inicio del antibiótico. En época epidémica de gripe y VRS se ha realizado aspirado nasofaríngeo para detección rápida de dichos virus, PCR y cultivo de virus. En el caso de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, se inició tratamiento antibiótico de forma empírica con Piperacilina-Tazobactam (100 mg/kg/8 horas) y un glicopéptido (Vancomicina (10 mg/kg/8 horas) / Teicoplanina (10 mg/kg/12-24 horas)) según el protocolo de la unidad. En los casos de colonización por gérmenes multirresistentes, de forma general se inició tratamiento con Meropenem (20-40 mg/kg/8 horas) en vez de Piperacilina-Tazobactam. Se registraron todos los microorganismos detectados en el periodo de estudio.

Figura 9. Diagrama de clasificación de pacientes



Para detectar qué situaciones fueron determinantes en el inicio de la antibioterapia se elaboró un formulario con una serie de ítems que recogen aquellos factores que según la

práctica clínica y lo descrito en estudios previos podrían influir en el inicio del antibiótico, y se rellenaron al iniciar dicho tratamiento (tabla 18). En los pacientes que no recibieron antibiótico también se recogieron estos datos previos al alta.

Tabla 18. Factores que pueden influir en el inicio de antibioterapia

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre 2. Elevación de RFA (PCR > 4 mg/dL, PCT > 0,5 ng/mL, leucocitosis > 15.000 células/μL, leucopenia < 5.000/μL) 3. Crecimiento bacteriano 4. Datos de infección bacteriana localizada 5. Líquido orgánico compatible con infección bacteriana 6. Cuadro clínico compatible con bacteriemia / SIRS 7. Factores de riesgo de infección bacteriana (inmunodeficiencia, ECMO) |
|---|

RFA: reactantes de fase aguda; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina, SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea

3.1 Definiciones

Infección bacteriana: se define infección bacteriana probada aquella que cumple criterios diagnósticos de infección bacteriana según el grupo etiológico, de acuerdo a las recomendaciones y guías actuales.

Infección adquirida en la comunidad: se denomina infección adquirida en la comunidad a aquella que se adquiere de forma extrahospitalaria, o que está en periodo de incubación en el momento del ingreso.

- Para el diagnóstico de **sepsis** se han tenido en cuenta los criterios de establecidos en la Conferencia de Consenso Internacional celebrada en 2005, dado que no existe a día una revisión formal de las definiciones de sepsis en el paciente pediátrico ni adaptación de las últimas definiciones establecidas en el paciente adulto en el año 2016 (108).
- Para el diagnóstico de **neumonía** se han tenido en cuenta la definición y criterios establecidos en el Documento de Consenso de Neumonía Adquirida en la Comunidad en Niños de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, publicada en el año 2020 (128) .
- Para el diagnóstico de meningitis se han tenido en cuenta las Guías Prácticas para el diagnóstico de meningitis publicadas en 2004 (12). En aquellos en los que no ha

sido posible tomar muestras para cultivo de LCR previo al inicio de antibioterapia, si el cuadro clínico es altamente sospechoso, existe una mejoría tras iniciar el tratamiento antibiótico y/o la citoquímica del LCR realizada en diferido es sugerente de meningitis, ha sido suficiente para realizar el diagnóstico.

- Para el diagnóstico de **infección urinaria** es preciso presentar clínica compatible y cumplir unos criterios microbiológicos (crecimiento $\geq 10^3$ UFC/ml) de 1 o más bacterias. En aquellos casos con crecimiento de 1 o más bacterias con recuento inferior al establecido como bacteriuria significativa, se ha considerado contaminación de la muestra. En pacientes no continentales, las muestras han sido recogidas por sondaje vesical.
- Para el resto de infecciones adquiridas en la Comunidad se han tenido en cuenta las definiciones de las guías actuales para las diferentes patologías.

Infección relacionada con la asistencia sanitaria: se denomina infección relacionada a la asistencia sanitaria a aquella que aparece pasadas 48 horas desde el ingreso en el hospital, y que no estaba presente ni en periodo de incubación previo al ingreso.

- a) Para el diagnóstico de **bacteriemia relacionada a catéter (BRC)** se han tenido en cuenta las definiciones establecidas por los CDC (13), recogidos también en las Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de las infecciones asociadas a catéter de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Se ha considerado **bacteriemia de origen desconocido (BOD)** aquellos casos en los que se ha obtenido un hemocultivo positivo para un patógeno, o dos hemocultivos positivos separados en el tiempo para un germen contaminante de la piel, junto clínica compatible con bacteriemia, en los que no se cumplen otros criterios de detección microbiológica de bacteriemia asociada a catéter. Se ha definido **bacteriemia primaria** como la suma de las BRC y las BOD, de la misma manera que se recoge en el registro ENVIN-HELICS.
- b) Para el diagnóstico de **Infección respiratoria asociada a ventilación mecánica** se han utilizado los criterios de los CDC-2008 simplificados, publicados en 2012 (193). Se ha realizado una diferenciación entre Neumonía asociada a ventilación y Traqueobronquitis asociada a ventilación (TAV), según las definiciones propuestas, aunque con la limitación en el diagnóstico de TAV de que el centro de estudio no

se realiza de forma rutinaria gram ni cultivo cuantitativo de las muestras de secreciones de aspirado traqueal.

- c) Para el diagnóstico de las Infecciones de orina asociada a sonda vesical se han tenido en cuenta los criterios establecidos en las últimas guías del “*European Centre for Disease Prevention and Control*” publicada en 2015. Para establecer el diagnóstico es preciso presentar clínica compatible con infección urinaria y cumplir criterios de crecimiento microbiológico (crecimiento $\geq 10^3$ UFC/ml) de 1 o más bacterias. En aquellos casos con crecimiento de 1 o más bacterias con recuento inferior al establecido como bacteriuria significativa, se ha considerado colonización de la sonda vesical o contaminación de la muestra.
- d) Para el resto de infecciones nosocomiales detectadas en el periodo de estudio (infección herida quirúrgica, infección abdominal) se han tenido en cuenta las definiciones recogidas en las guías de práctica clínica.

Gérmenes contaminantes. Se consideraron gérmenes contaminantes *Staphylococo* coagulasa negativo, *Micrococcus spp*, *Bacillus spp*, *Corinebacterium spp*; con la excepción de que cumpliesen los criterios de infección definidos.

Pacientes sin infección bacteriana. Se clasificaron en los siguientes grupos:

- a) **Pacientes con infección vírica.** Aquellos pacientes que presentaban criterios clínicos o microbiológicos de presentar una infección de etiología viral.
- b) **Infección fúngica.** Pacientes que cumplían criterios clínicos y microbiológicos de infección fúngica. En el caso de la infección urinaria asociada a sonda vesical es necesario el crecimiento del hongo en orina. Se considera un caso de fungemia aquellos en los que existe el crecimiento de un hongo en un hemocultivo junto un cuadro clínico compatible con infección. Se denomina fungemia asociada a catéter en los casos que se cumplen los criterios microbiológicos de crecimiento establecidos.
- c) **Pacientes sin infección.** Pacientes que no cumplen criterios clínicos objetivos ni microbiológicos de infección, haya existido o no una sospecha de infección o hayan recibido antibiótico, pero a los que finalmente se ha definido que no existe infección.
- d) **Episodio incierto.** En este grupo se incluyen los pacientes que no cumplen criterios clínicos objetivos ni microbiológicos de infección, pero existe una sospecha de esta debido a la clínica del paciente o los resultados de las pruebas complementarias, sin poder definir que no existe infección. Dentro de este grupo se incluyen los pacientes con:

- Síndrome febril sin crecimiento microbiológico: fiebre de origen desconocido en el que no se encuentra un foco ni etiología posible tras la realización de la historia clínica, exploración física, pruebas radiológicas y microbiológicas.
- Pacientes con imágenes en la radiografía de tórax en las que existen dudas sobre si puede ser una consolidación o atelectasia.

Tratamiento antibiótico empírico. Se definió tratamiento antibiótico empírico al iniciado previo a disponer de una evidencia de infección. Se consideró que la terapia era dirigida cuando se inició una vez estaban disponibles los resultados microbiológicos.

- a) Se consideró una **terapia antibiótica restrictiva** aquella que se retiró en las primeras 72 horas en pacientes con ausencia de criterios clínicos y microbiológicos de infección.
- b) La **terapia prolongada** se definió como aquella que se mantuvo más de 72 horas en ausencia de datos objetivos de infección.

3.2 Análisis de biomarcadores de infección

Se recogieron diferentes biomarcadores de infección en los pacientes con un cuadro clínico de posible etiología infecciosa (recibieran o no antibioterapia) en el momento de la sospecha de infección (determinación 1), a las 24 horas (determinación 2) y a las 72-96 horas (determinación 3). Los reactantes de fase aguda recogidos, por su disponibilidad y su valoración habitual fueron la Procalcitonina, Proteína C Reactiva y recuento leucocitario, y se compararon los valores en el grupo con infección bacteriana y el grupo sin infección. Se realizaron curvas ROC por cada biomarcador y se establecieron puntos de corte de infección para la detección de infección bacteriana. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de cada biomarcador en las 3 determinaciones.

3.3. Medidas de frecuencia de la infección nosocomial

Como medidas de frecuencia de infección nosocomial se utilizaron la Incidencia acumulada, Densidad de Incidencia (DI), Tasa de incidencia (TI) y la tasa de infección asociada a dispositivo específico.

- a) **Incidencia acumulada** (tasa de incidencia por cada 100 pacientes ingresados en UCIP) expresada en porcentaje. Es el número de infecciones por cada 100 ingresos en la unidad.

$$\text{Incidencia acumulada} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de infecciones nosocomiales diagnosticadas}}{\text{total de ingresos}} \times 100$$

- b) Tasa de incidencia por cada factor de riesgo:** expresada en porcentaje. Es el número de infecciones asociadas a un dispositivo por cada 100 pacientes con dicho factor de riesgo.

$$TI = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ de infecciones asociadas a dispositivo}}{\text{n}^{\circ} \text{ pacientes con el factor de riesgo asociado a la infección}} \times 100$$

- c) Densidad de incidencia.** Es el número total de infecciones asociadas a dispositivo por cada 1000 días de estancia en UCIP.

$$DI = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ total de infección asociada a dispositivo específico}}{\text{total días de ingreso en UCIP de todos los pacientes ingresados}} \times 1000$$

- d) Densidad de incidencia asociada a dispositivo específico.** Es el número total de infecciones asociadas a dispositivo específico por cada 1000 días de exposición a dicho dispositivo.

$$DI \text{ asociada a dispositivo} = \frac{\text{n}^{\circ} \text{ total de infección asociada a dispositivo específico}}{\text{total días dispositivo}} \times 1000$$

Se ha calculado la ratio de utilización de cada dispositivo invasivo, definido como el cociente entre el número de días de utilización de cada técnica invasiva y los días de riesgo (días de estancia).

4. Descripción de variables

Se han seleccionado diferentes variables de interés para el estudio, que se pueden recoger en la gran mayoría de pacientes. Las variables recogidas son categóricas o cualitativas y cuantitativas. Las variables categóricas pueden ser a su vez son nominales (binarias o politómicas) u ordinales.

Se recogieron las siguientes variables de los pacientes incluidos en el estudio:

4.1 Variables demográficas

- Edad: recogida en meses
- Peso: recogida en kg
- Sexo

4.2 Motivo de ingreso

Se recogieron los motivos de ingreso más frecuentes en la población estudiada:

- Postoperatorio de cirugía cardíaca
- Arritmias
- Insuficiencia cardíaca
- Cateterismo
- Insuficiencia respiratoria aguda
- Alteración del nivel de conciencia
- Estatus epiléptico
- Sepsis
- Parada cardiorrespiratoria
- Parada respiratoria / pausa apnea
- Descompensación enfermedad metabólica
- Postoperatorio trasplante hepático
- Insuficiencia renal aguda
- Otros motivos

4.3 Comorbilidades previas

- Prematuridad
- Enfermedad respiratoria
- Enfermedad cardiaca
- Enfermedad neurológica
- Enfermedad digestiva
- Enfermedad neurológica
- Enfermedad metabólica
- Enfermedad renal
- Alteración cromosómica / Enfermedad genética

4.4 Score de gravedad al ingreso

Es un dato que se recoge a todos los pacientes pediátricos críticos al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. El score que se recoge en la unidad de estudio es el PRISM III (*Pediatric Risk of Mortality Score III*) (Anexo 1), que recoge 17 variables fisiológicas y de laboratorio con 14 rangos, que hace referencia al sistema cardiovascular, neurológico, equilibrio ácido-base, pruebas bioquímicas y hematológicas. Se registra el peor valor en las primeras 24 horas de ingreso, y el score total máximo es de 74. Este score se considera un predictor de mortalidad pediátrica del ingreso en UCIP, válido para todas las unidades de cuidados intensivos pediátricos de forma universal. En los estudios realizados presenta una capacidad predictiva muy buena de mortalidad, con un área bajo la curva ROC de 0,87-0,92 según los estudios (267). Presenta principalmente dos limitaciones. Por un parte, en aquellos pacientes que fallecen en las primeras 24 horas, el peor valor de cada variable puede estar diagnosticando la muerte más que estableciendo la gravedad, y por otra parte, no discrimina la calidad de los cuidados intensivos administrados al paciente (268).

4.5 Mortalidad. Se ha considerado esta variable hasta el alta de UCIP.

4.6 Estancia en UCIP y hospitalaria. Recogida en días. Se ha calculado según la fecha de ingreso y alta hospitalaria y en la UCIP.

4.7 Factores extrínsecos del paciente / utilización de dispositivos invasivos

- Ventilación mecánica (VM). Se ha recogido si los pacientes han recibido o no ventilación mecánica invasiva durante su ingreso, así como la duración de esta, recogido en días, desde el inicio hasta la extubación. Los pacientes que estuvieron intubados menos de 24 horas, se clasificaron como un grupo aparte. No se incluyeron aquellos pacientes que fueron extubados en quirófano tras un procedimiento quirúrgico, y a su llegada a la unidad se encontraban en respiración espontánea. En caso de fracaso inmediato de extubación, se consideró que era el mismo episodio de ventilación. En aquellos pacientes que requirieron más de un episodio de ventilación mecánica, se contabilizaron hasta un total de 3. En el caso de pacientes con cánulas de traqueostomía, se contabilizó el tiempo que estuvieron conectados a ventilación mecánica.
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Se recogió si los pacientes habían recibido o no asistencia con VMNI, así como la duración, recogida en días. Se consideró la fecha de fin como aquella tras la cual no fue necesario volver a iniciar la ventilación por el proceso agudo.
- Catéter venoso central (CVC). Necesidad de CVC durante el ingreso, así como tiempo de permanencia del catéter recogido en días. Se recogió el lugar de canalización, y el número de catéteres que precisó el paciente durante el ingreso.
- Catéter arterial (CA). Necesidad de CA durante el ingreso, así como tiempo de permanencia del catéter recogido en días. Se recogió el lugar de canalización, y el número de catéteres que precisó el paciente durante el ingreso.
- Sonda vesical (SV). Necesidad de SV durante el ingreso, así como el tiempo de permanencia del dispositivo recogido en días.
- Asistencia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Necesidad de asistencia con ECMO durante el ingreso, así como el tiempo de asistencia recogido en días. Las indicaciones de ECMO en nuestra unidad se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Indicaciones de ECMO

| |
|--|
| <p>Indicaciones cardíacas / hemodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con cardiopatía congénita subsidiarios de cirugía <ul style="list-style-type: none"> a) Estabilización preoperatoria en casos de bajo gasto cardíaco, hipertensión pulmonar o hipoxemia graves y refractarias b) Fallo de destete de circulación extracorpórea c) Disfunción miocárdica o parada cardíaca refractaria en postoperatorio cirugía cardíaca • Miocarditis o miocardiopatía grave con bajo gasto refractario • Arritmias graves refractarias que causan bajo gasto cardíaco • Parada cardiorrespiratoria (PCR) refractaria a medidas convencionales (PCR presenciada en medio hospitalario y con activación del equipo de ECMO en menos de 30 min) • Shock séptico: pacientes con fracaso cardíaco y circulatorio |
| <p>Indicaciones respiratorias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria refractaria que no responde a las medidas habituales <ul style="list-style-type: none"> a) Índice de oxigenación > 25 durante 6 horas > 35 durante más de 3 horas b) $Pa/FiO_2 < 100$ mmHg que no responde a las medidas habituales c) Hipercapnia refractaria con acidosis con $pH < 7$ sin respuesta a las maniobras convencionales. • Cirugías reparadoras del árbol traqueobronquial • Tromboembolismo pulmonar masivo • Fuga aérea refractaria, con el objetivo de mantener la presión en la vía aérea por debajo del umbral de la presión de apertura de la fístula |

- Soporte inotrópico. Se recogió la necesidad de soporte inotrópico y el tiempo de duración de este recogido en días.
- Tórax abierto. En algunos pacientes, tras el operatorio de cirugía cardíaca, se deja de forma electiva el tórax a la salida de circulación extracorpórea (CEC), por ser cirugías complejas y prolongadas en pacientes de corta edad, o porque necesiten canulación en ECMO central por disfunción cardíaca. En otras ocasiones, algunos pacientes requieren reapertura urgente en UCIP por parada cardiorrespiratoria o taponamiento cardíaco, o de forma planificada por situación clínica de hipoxemia grave o disfunción ventricular grave con bajo gasto cardíaco que precisa canulación en ECMO central.

- Nutrición parenteral (NPT). Necesidad de NPT durante el ingreso y la duración de esta recogida en días.

4.8 Variables relacionados con el uso de antibioterapia / episodio de infección

- Diagnóstico de infección bacteriana durante el ingreso.
- Toma de antibióticos durante el ingreso.
- Nº de episodios de antibioterapia total: cuántas veces ha recibido antibióticos el paciente en contexto de sospecha de infección.
- Nº de episodios de infección bacteriana: se recogieron hasta un máximo de 3.
- Grupo de infección. Se clasificaron los pacientes en los siguientes grupos de infección (descritos en el protocolo del estudio): infección bacteriana, infección vírica, infección fúngica o episodio incierto.
- Tipo de infección. Se registraron los diferentes tipos de infección que presentó cada paciente en las siguientes categorías: infección respiratoria, infección SNC, sepsis, infección ósea/partes blandas, ITU no asociada a SV, endocarditis, foco ORL, infección de origen abdominal, NAVM, TAV, bacteriemia de origen desconocido, bacteriemia asociada a catéter, ITU-SV e infección herida quirúrgica según los criterios definidos previamente.
- Sepsis. Según los criterios definidos previamente.
- Shock séptico. Según los criterios definidos previamente.
- Lugar de adquisición de la infección. Se registró si la infección era adquirida en la comunidad o nosocomial.
- Días de antibioterapia recibidos. Calculado en días con la fecha de inicio y la fecha de fin del antibiótico.
- Variables estudiadas como posibles factores determinantes en el inicio de la antibioterapia (descritas en el protocolo del estudio):
 - **Fiebre.** Se definió fiebre como una temperatura $\geq 38^{\circ}$ en una determinación axilar o rectal.
 - **Cuadro clínico compatible con bacteriemia:** empeoramiento clínico con inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica $< 2DS$ para la edad, necesidad de iniciar

fármacos vasoactivos o aumentar la dosis, necesidad de más de 40 ml/kg de volumen en una hora), aspecto vasodilatado, taquicardia mantenida (>2 DS para la edad) (con o sin presencia de fiebre) y polipnea (>2 DS para la edad). También se incluyeron los pacientes que cumplían criterios de **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)**, según la definición de Goldstein (107) (Anexo 2).

- **Elevación de RFA.** Se consideraron los siguientes valores: PCR > 4 mg/dL, PCT > 0,5 ng/mL, leucocitosis > 15.000 células/ μ L o leucopenia < 5.000/ μ L. En el caso de los pacientes ingresados tras cirugía cardíaca, se produce un aumento de los RFA debido al estrés de la cirugía y la circulación extracorpórea. En este grupo de pacientes se ha considerado significativo el aumento de biomarcadores en el caso de mantener niveles elevados en los primeros 7 días tras la cirugía, o aquellos que presentan un aumento a partir del 4º día del postoperatorio (238).
- **Aislamiento microbiológico bacteriano.**
- **Datos clínicos / radiológicos de infección localizada.**
- **Líquido orgánico compatible con infección.** Para la infección urinaria se consideró un líquido patológico aquel con nitritos positivos o la presencia de piuria (205). En los pacientes no continentales, no portadores de sonda vesical, con sospecha de infección de orina, se analizó en primer lugar la orina recogida por bolsa, y si era patológica, se tomó una muestra mediante sondaje. En el caso de LCR, se consideró sospecha de infección bacteriana aquel con pleocitosis y predominio de PMN, glucosa y proteínas bajas (>1000 CEL/ μ L, glucosa <40 mg/dl, proteínas <50-100 mg/dl). El líquido pleural se consideró sospecha de infección bacteriana (exudado/empiema) en caso de obtener pus franco o que cumpla 2 de los siguientes criterios: pH<7.2, glucosa <40 mg/dL o LDH >200.
- **Factores de riesgo de infección.** Se consideraron factores de riesgo intrínsecos del paciente la inmunosupresión secundaria a tratamientos (quimioterapia, radiación, esteroides a altas dosis o durante un largo periodo) o en contexto de una enfermedad avanzada (leucemia, linfoma) la presencia de inmunodeficiencia congénita o adquirida, la asistencia con ECMO; la neutropenia (<500/ μ L); y la presencia de un inmunodeficiencia adquirida o congénita. Dado el riesgo de infección de los pacientes asistidos con ECMO y la importancia del tratamiento precoz en estos pacientes, también se consideró dentro de este grupo como un posible factor de riesgo en la toma de decisiones de inicio de antibioterapia.

- Tratamiento empírico. Se recogió si el tratamiento se había iniciado de forma empírica.
- Número de antibióticos iniciados.
- Desescalada del antibiótico. Se consideró desescalada del antibiótico en aquellos en los que se realizó una disminución del espectro antibiótico o se redujo el número de antibióticos iniciales (71).
- Escalada de antibiótico y motivo de escalada. Se consideró escalada de antibiótico aquellos casos en los que se amplió el espectro o el número de antibióticos. Dentro de los motivos de escalada se clasificaron en las siguientes categorías: aumento de RFA, persistencia / reaparición de fiebre, crecimiento de germen multirresistente, ajuste de la antibioterapia por colonización del paciente y empeoramiento clínico.
- Motivo de finalización del antibiótico. Se recogió cuál había sido el motivo del final del tratamiento, clasificando las siguientes causas: cultivos negativos, cumplimiento de días tratamiento empírico, cumplimiento días según cuadro infeccioso / crecimiento microbiológico, detección de un virus en el cultivo, éxito.
- Crecimiento de un microorganismo y tipo de germen. Se recogió si había el crecimiento de un germen en el periodo estudiado, y en ese caso que tipo de germen era: bacteria gram positiva, bacteria gram negativa (BGN), virus respiratorio, otros virus, hongos. Se registraron los diferentes gérmenes detectados en el periodo de estudio.
- RFA con la sospecha de infección, a las 24 horas y a las 72-96 de la sospecha de infección. Se recogieron los valores de PCT (ng/mL), PCR (mg/dL) y leucocitos (células/ μ L) con dichos intervalos, como se ha descrito en el protocolo del estudio.

5. Consideraciones éticas

El proyecto de tesis se ha presentado al Comité de Ética de Investigación del hospital, habiendo sido aprobado por el mismo con fecha 29 de mayo de 2018, con número de expediente: CEIm 18/218 (anexo 3).

El estudio se ha llevado a cabo según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki en 1964, enmendada en la 64ª asamblea en 2013 en Brasil. Este proyecto respeta la confidencialidad de los datos obtenidos según la ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos personales y garantía de los Derechos Digitales al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 abril de 2016 de protección de Datos (RGPD).

Los datos han sido recogidos en una base de datos ubicada físicamente en el hospital, siendo el investigador principal, médico adjunto de la Unidad, el responsable de la recogida de datos e introducción de estos en la base. Los datos de los pacientes han sido codificados de forma anónima para su análisis, manteniendo bajo protección el listado con los datos identificativos de los participantes.

6. Proceso de datos y análisis estadístico

6.1 Base de datos

Con la inclusión de cada paciente en el estudio, se realizó en primer lugar una codificación para tratar todos los datos de forma anónima. Se diseñó una hoja de recogida de datos en las que se registraron las variables descritas previamente y posteriormente se introdujeron dichos datos en una base de datos en Access versión 2013.

Una vez registrados todos los pacientes en la base, se revisó la consistencia de los datos, así como los datos perdidos (“missing data”) de todas las variables. El porcentaje de datos perdidos fue muy bajo, por lo que no fue necesario aplicar ninguna metodología.

6.2 Análisis estadístico

Para detectar factores influyentes en el inicio de la antibioterapia, se realizó en primer lugar un análisis transversal para analizar la fuerza de asociación de dichos factores con recibir antibiótico. A continuación, mediante un análisis de regresión logística multivariable se analizaron los factores asociados con el mantenimiento de la antibioterapia en los pacientes que habían recibido una terapia antibiótica restrictiva y los que habían recibido una terapia

prolongada. Se analizaron los factores predictores de infección bacteriana en global (infección adquirida en la comunidad e infección nosocomial), y los factores de riesgo de infección relacionada con la asistencia sanitaria de forma independiente. Por último, se valoró la utilidad diagnóstica de los RFA. Para el análisis estadístico se ha utilizado el software SAS, versión 9.4 para Windows 2012.

6.2.1 Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas se realizó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que casi ninguna seguía una distribución normal, por lo que se han descrito la mayoría mediante la mediana (percentil 50) y rango intercuartílico (percentil 25 – percentil 75). Las variables cualitativas se han expresado en número absoluto y porcentajes.

Para la comparación de medias de variables cuantitativas se utilizó el test t de student cuando ambas seguían una distribución normal; y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney cuando la distribución de las muestras no era normal. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher (cuando el valor de algunas de las celdas era menor de 5). Para las variables cuantitativas con más de 2 categorías se ha utilizado en análisis de la varianza (ANOVA) en caso de variables con distribución normal, y el test de Kruskal Wallis en las variables con distribución no paramétrica.

6.2.2 Análisis de regresión logística univariante y multivariable

Para identificar los factores asociados con la decisión de iniciar antibiótico y mantener dicho tratamiento en ausencia de infección se realizó en primer lugar un análisis univariante. Todas las variables dependientes estudiadas fueron cualitativas dicotómicas.

Para la construcción del modelo multivariable se ha utilizado un método por pasos (metodología hacia adelante (forward) con una estrategia de “stepwise”) con las variables más significativas ($p < 0,1$) del análisis univariante. En dicho método se van seleccionando las variables cuyo valor de “p” es menor una a una, y se calculan los logaritmos del cociente de verosimilitudes de todas las variables incluidas hasta ese momento, de forma que la variable con menor logaritmo del cociente de verosimilitudes no significativo (si la hay) se elimina. El modelo va añadiendo y eliminando variables hasta que es estable. El programa sólo crea un modelo, así que se han ido añadiendo variables según fuesen más representativas desde el punto de vista clínico, y quitando aquellas con OR muy altos o intervalos de confianza muy amplios, para generar diferentes modelos. A continuación, mediante los criterios de selección de modelos de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiano (BIC), se ha seleccionado el

mejor modelo, aquel que tiene menor valor de dichos criterios. Los criterios de selección de modelos son medidas de bondad de ajuste de un modelo estadístico, que contemplan la complejidad del modelo, y penalizan los modelos con un mayor número de parámetros estimados. BIC busca el modelo más sencillo y hace predicciones en un contexto más amplio, mientras que AIC da con un modelo más complejo que hace predicciones con mayor detalle dentro de nuestros propios datos.

La fuerza de asociación de las variables independientes con la variable dependiente se ha calculado mediante la odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), y se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Para detectar factores de riesgo de infección bacteriana y nosocomial, y crear un modelo predictivo de infección, se realizó un análisis de regresión logística según el modelo descrito previamente.

6.2.3 Análisis de los biomarcadores de infección

Para la evaluación de los diferentes reactantes de fase aguda estudiados (PCR, PCT, leucocitos) se realizaron curvas ROC para cada uno de ellos en los 3 tiempos estudiados (al inicio del antibiótico, a las 24 horas y a las 72-96 horas). Se calculó la sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos en la detección de infección, el valor predictivo positivo y negativo, y los cocientes de probabilidad positivo (likelihood ratio +) y negativo (likelihood ratio -).

La likelihood ratio (LR) es el principal marcador que nos habla de la utilidad de un biomarcador.

$$LR (+) = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

$$LR (-) = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Una LR (+) alta aumenta la probabilidad post-test del diagnóstico de la enfermedad para la que utilizamos el biomarcador. Una $LR > 10$ o $< 0,1$ aportan bastante certeza sobre la probabilidad post-test. Valores entre 5-10 y 0,1-0,2 dan una probabilidad moderada, 2-5 y 0,5-0,2 generan cambios pequeños y una LR 1-2 y 0,5-1 alteran la probabilidad de forma pequeña y no importante.

La relación entre la sensibilidad y la especificidad se representó gráficamente mediante una curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), calculando el área bajo la curva (AUC) de los distintos biomarcadores. Para valoración del AUC se debe tener en cuenta:

- Si el área bajo la curva es igual a 1, la prueba sería perfecta, con una sensibilidad y especificidad del 100%.
- Si el área bajo la curva es de 0,5 se interpreta como no informativa, sin capacidad de discriminar entre sanos y enfermos

Para calcular el punto de corte de detección de infección bacteriana se emplearon dos métodos que maximizan el producto de la sensibilidad y la especificidad, estimando el punto de corte óptimo.

- a) Método de Youden: maximiza la suma (mejor sensibilidad y especificidad)
- b) Método más cercano (nearest): encuentra el punto de corte en la curva ROC más cercano a 0,1 (el punto con sensibilidad y especificidad perfectas)

Con ambos métodos los resultados fueron muy similares, así que en los resultados se expresan los obtenidos con el método de Youden, que es más utilizado en los trabajos publicados.

VIII. RESULTADOS

I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

1. Pacientes

Durante el periodo de estudio ingresaron en la unidad un total de 430 pacientes, de los cuales se incluyeron en el estudio 418. 12 pacientes fueron excluidos ya que estuvieron ingresados un periodo menor a 24 horas. La mediana de edad fue 10 meses (rango intercuartílico 2 meses – 6 meses) y el 49,8% (208) eran niñas. El 13,4% de los pacientes ingresados (56) eran menores de 1 mes, y el 51,6% (216), menores de 12 meses. La edad mínima fue 1 día de vida y la edad máxima de 197 meses (16,4 años). Durante el periodo de estudio fallecieron 19 pacientes (4,5%), con un porcentaje mayor en los menores de 1 mes, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas al comparar los diferentes grupos de edad ($p=0,72$). La figura 10 recoge los rangos de edad y mortalidad en cada rango. Las principales características de los pacientes aparecen recogidas en la tabla 20.

Figura 10. Rangos de edad de los pacientes ingresados y mortalidad por grupo

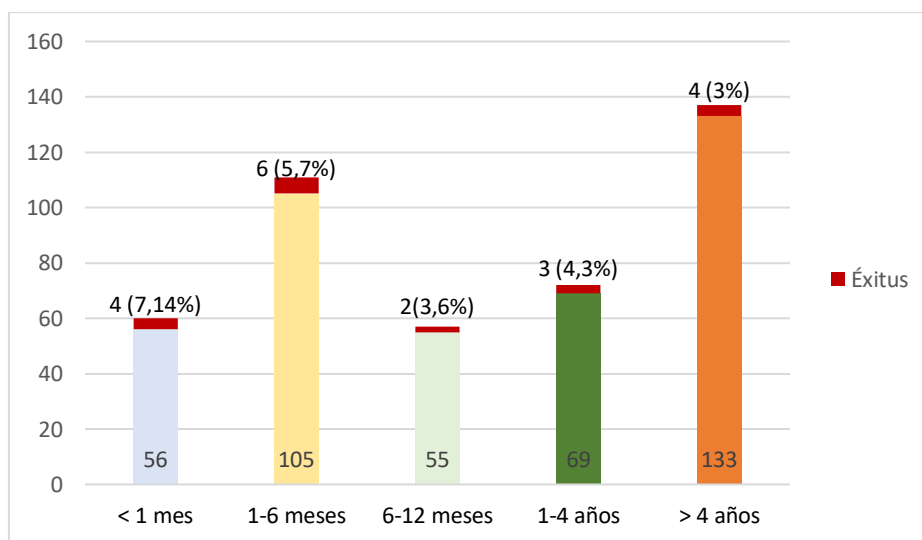
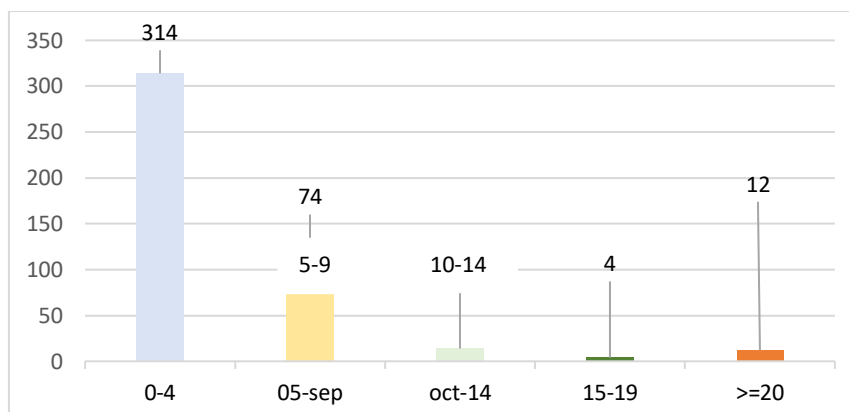
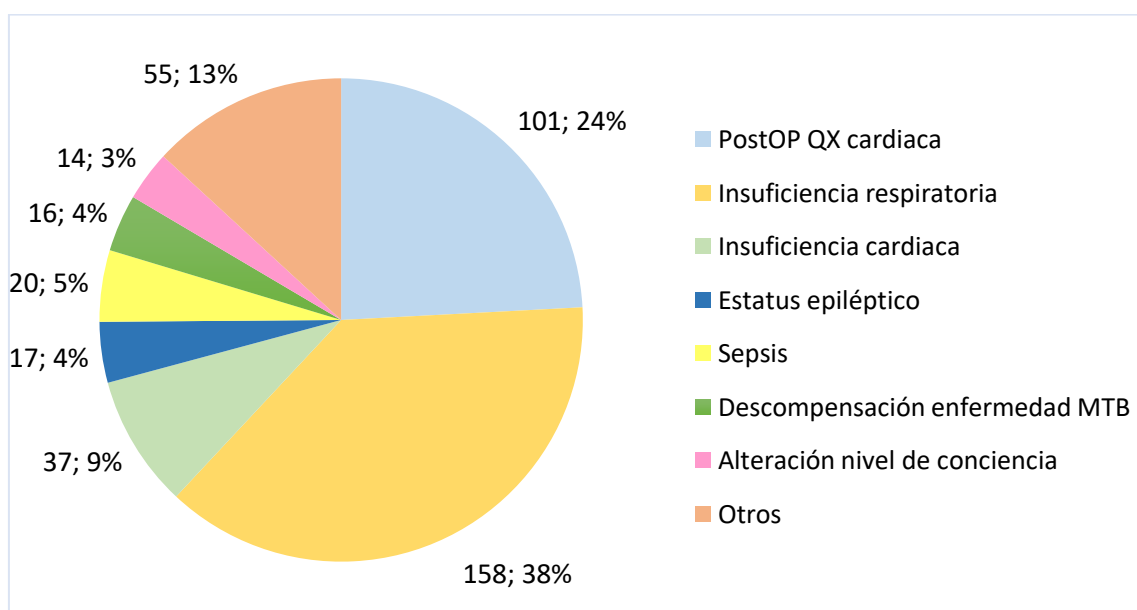


Tabla 20. Características de los pacientes incluidos en el estudio

| Número de pacientes | 418 | |
|--|----------|------------------|
| Edad (mediana, rango intercuartílico) | 10 meses | 2 meses – 6 años |
| Peso (kg) (mediana, rango intercuartílico) | 9 kg | 4,8-20,4 kg |
| Sexo (niñas) (n, porcentaje) | 208 | 49,8 % |
| Prematuridad (n, porcentaje) | 58 | 13,9 % |
| <u>Enfermedad de base</u> | N | % |
| - Enfermedad cardíaca | 175 | 41,8 |
| - Enfermedad respiratoria | 62 | 14,8 |
| - Enfermedad neurológica | 48 | 11,5 |
| - Enfermedad digestiva | 26 | 6,2 |
| - Enfermedad hematológica / oncológica | 9 | 2,2 |
| - Enfermedad metabólica | 37 | 8,8 |
| - Enfermedad renal | 15 | 3,6 |
| - Alteración cromosómica / genética | 39 | 9,3 |
| - Trasplante | 2 | 0,5 |

Los pacientes presentaron al ingreso un valor de PRISM medio de 2,9 (mediana 0, rango intercuartílico 0-4), con un valor mínimo de 0 y máximo de 32. La figura 11 muestra los rangos de PRISM en la muestra de pacientes incluidos en el estudio. La media de días de ingreso en UCIP fue de 6,2, con una mediana de 2 (rango intercuartílico 1-5), y la media de días de ingreso en el hospital fue de 20,5, con una mediana 8,5 (rango intercuartílico 5-19), con un total de 2.608 días de ingreso en UCIP.

Los principales motivos de ingreso fueron la insuficiencia respiratoria aguda (158 pacientes, 37,8%) y el postoperatorio de cirugía cardíaca (101 pacientes, 24,2 %). En la figura 12 aparecen los diferentes motivos de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 11. Distribución de los pacientes por rango de PRISM III**Figura 12. Motivos de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio**

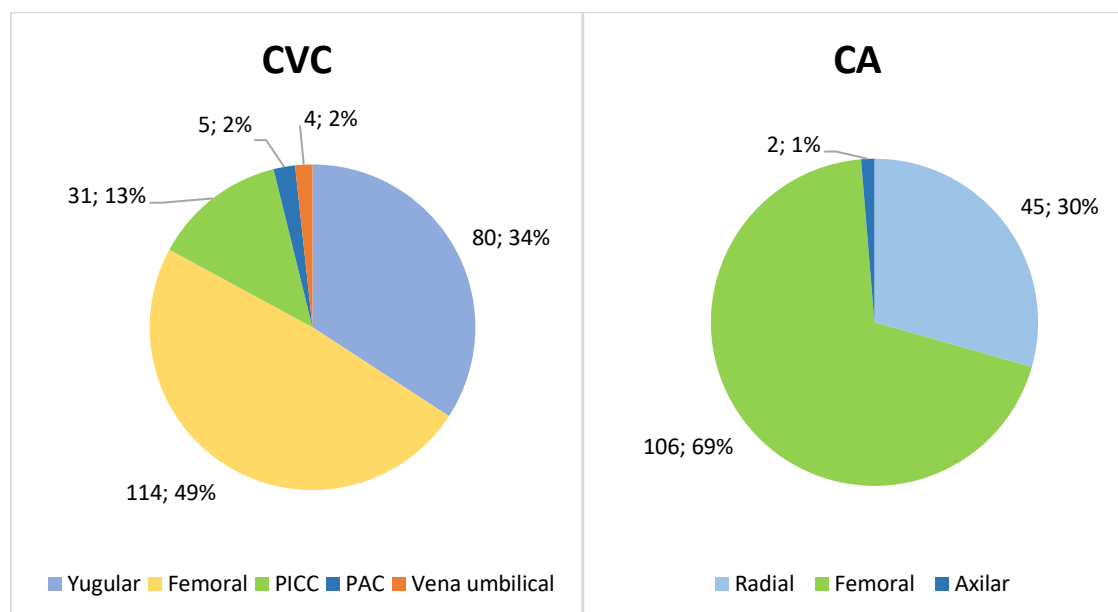
Respecto los otros motivos de ingreso, 12 pacientes ingresaron tras un cateterismo, 10 pacientes ingresaron en contexto de una arritmia, 4 pacientes tras una parada cardiorrespiratoria, 8 pacientes por una parada respiratoria / pausa de apnea, 4 pacientes en contexto de una intoxicación, 2 pacientes por un cuadro de insuficiencia renal aguda en contexto de un Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), 2 pacientes en el postoperatorio de trasplante hepático, 2 casos de shock anafiláctico, un paciente con fallo hepático y un paciente con un shock hemorrágico postquirúrgico.

2. Uso de dispositivos invasivos

El 41,8% (175) de los pacientes recibieron VM, ya sea a través de un tubo endotraqueal o una cánula de traqueostomía, y 10 pacientes presentaron un segundo episodio de ventilación mecánica durante el ingreso, generando un total de 1.451 días de VM. El 37,7% (66) de los pacientes estuvieron intubados durante un tiempo menor a 24 horas. El 45,9% (192) recibieron VMNI durante el ingreso. El 3,1% (13) de los pacientes recibieron asistencia con ECMO y el 40,7% (170) recibieron soporte inotrópico/vasoactivo.

El 47,4% (198) de los pacientes precisaron un CVC, 25 de estos pacientes requirieron la canalización de un segundo CVC, y 6 pacientes precisaron un tercer CVC, generando un total de 2.593 días de catéter venoso. 5 pacientes eran portadores de un port-a-cath previo al ingreso. El 37% (154) de los pacientes precisaron un CA, con un total de 957 días de catéter arterial. La figura 13 recoge los tipos de catéter venosos centrales y arteriales utilizados en la unidad en el periodo de estudio.

Figura 13. Tipos de catéteres utilizados



CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; PICC: catéter central de inserción periférica; PAC: port a cath

El 41,6% (174) precisó SV durante el ingreso, generando 913 días de sonda vesical. De los pacientes que ingresaron tras cirugía cardíaca, el 15% (16) ingresaron en la unidad con el tórax abierto; y el 6,5% (27) de los pacientes recibieron nutrición parenteral durante el ingreso. La tabla 21 recoge los episodios totales de dispositivos invasivos utilizados, así como los días de utilización. La ratio de utilización de los dispositivos (días de dispositivo / días de estancia) fue de 0,55 para VM, 0,99 para CVC, 0,37 para CA y 0,35 para la SV.

Tabla 21. Días de uso de dispositivos invasivos / factores de riesgo extrínsecos de infección

| Dispositivo | N (%) | Días de uso | | | | | |
|---------------|-------------|-------------|-------|--------|--------|-------|------|
| | | Mediana | Rango | Máximo | Mínimo | Media | DS |
| VM | 175 (41,8%) | 1 | 0-6 | 238 | 0 | 7,75 | 22,2 |
| VMNI | 192 (45,9%) | 2 | 1-3 | 27 | 1 | 1,08 | 10,1 |
| ECMO | 13 (3,1%) | 8 | 1-13 | 39 | 1 | 9,6 | 10,6 |
| CVC | 198 (47,4%) | 3 | 1-9 | 48 | 1 | 11,3 | 9,6 |
| CA | 154 (37%) | 2 | 1-6 | 48 | 1 | 6,2 | 12,5 |
| SV | 174 (41,6%) | 1 | 1-5 | 48 | 1 | 5,25 | 9,29 |
| F vasoactivos | 170 (40,7%) | 1 | 1-4 | 1 | 48 | 4,9 | 8,7 |
| TA | 16 (15%) | 3 | 2-4,5 | 1 | 14 | 3,9 | 3,3 |
| NPT | 27 (6,5%) | 7 | 3-16 | 1 | 45 | 10,9 | 10,7 |

F vasoactivos: fármacos vasoactivos; TA: tórax abierto; NPT: nutrición parenteral

3. Análisis descriptivo de las infecciones

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 219 infecciones, cuyo grupo etiológico se recoge en la tabla 22. El 66,7% (146) fueron infecciones adquiridas en la comunidad y el 33,3% (73) infecciones nosocomiales. El 59% (129) de todas las infecciones diagnosticadas fueron de origen bacteriano, que presentaron 113 (27%) de los pacientes incluidos en el periodo de estudio. La mediana de edad de pacientes con infección bacteriana fue de 6 meses (rango intercuartílico 1 mes- 3,6 años) y el motivo de ingreso más frecuente en este grupo de pacientes fue la insuficiencia respiratoria (49; 44,14%), seguido de un cuadro de sepsis (20, 18%) y el postoperatorio de cirugía cardíaca (14;12,6%).

En 29 casos se clasificó al paciente como episodio incierto de infección. Un 7,4% (31) de los todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían criterios de sepsis cuando se inició la antibioterapia, y 3,8% (16) fueron diagnosticados de un shock séptico.

Tabla 22. Etiología de las infecciones en el periodo de estudio

| | Global | | Adquirida en la comunidad | | Nosocomial | |
|----------------------------|--------|-------|---------------------------|-------|------------|-------|
| | N | % | N | % | N | % |
| Infecciones totales | 219 | | 146 | | 73 | |
| Infección bacteriana | 129 | 58,9% | 68 | 46,6% | 61 | 83,6% |
| Infección vírica | 83 | 37,9% | 78 | 53,4% | 5 | 6,8% |
| Infección fúngica | 7 | 3,2% | 0 | | 7 | 9,6% |

3.1 Infecciones adquiridas en la comunidad

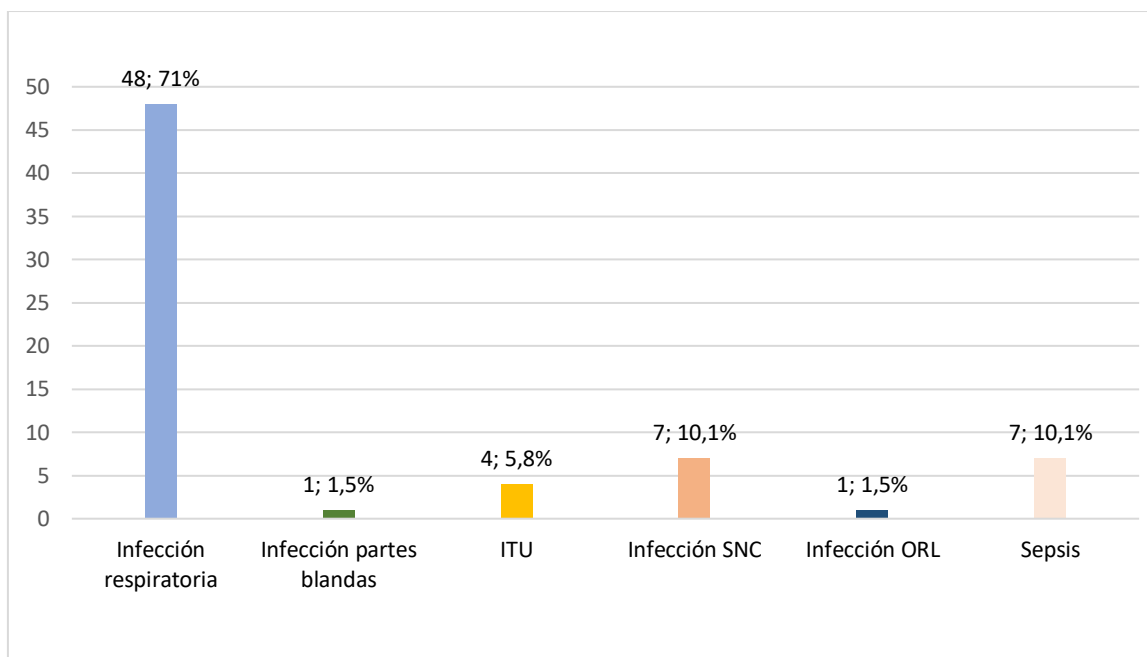
De los 146 episodios de infección adquirida en la comunidad, el 46,6% (68) fueron infecciones bacterianas y el 53,4% (78) infecciones víricas. En 11 pacientes se inició antibiótico por sospecha de una infección adquirida en la comunidad, recibiendo el diagnóstico de episodio incierto de infección bacteriana. La tabla 23 resume todos los diagnósticos de infección realizados, clasificados según si el diagnóstico se realizó de forma clínica o se obtuvo una detección microbiológica positiva. La infección bacteriana adquirida en la comunidad más frecuente detectada en la población fue la infección respiratoria, seguida de la infección del SNC y la sepsis (figura 14).

Tabla 23. Diagnósticos de infección adquirida en la comunidad

| Diagnóstico infección | N | % |
|--|-----|-------|
| Infecciones totales | 146 | |
| Infección clínicamente documentada | | |
| Infección respiratoria bacteriana ^a | 37 | 25,5% |
| Infección respiratoria vírica | 19 | 13% |
| Sepsis ^b | 3 | 2% |
| Encefalitis | 2 | 1,4% |
| Infección foco ORL | 1 | 0,7% |
| Infección microbiológicamente documentada | | |
| Infección respiratoria bacteriana | 11 | 7,5% |
| Infección respiratoria vírica | 52 | 35,6% |
| Infección partes blandas | 1 | 0,7% |
| ITU | 4 | 2,7% |
| Meningitis bacteriana | 7 | 4,7% |
| Sepsis | 4 | 2,7% |
| Infección abdominal | 1 | 0,7% |
| Encefalitis | 1 | 0,7% |
| Miocarditis por Parvovirus B19 | 3 | 2,1% |

^a Se han considerado aquellas infecciones sin aislamiento microbiológico, y aquellas con detección de un virus, pero criterios clínico-radiológicos de infección bacteriana

^b En uno de los casos se obtuvo la detección de virus *Influenzae A*, sin detección microbiológica bacteriana

Figura 14. Etiología de las infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad

Se detectaron un total de 33 bacterias en dichos pacientes, siendo el 24,2% (8) gérmenes multirresistentes. El 40% (13) de los gérmenes fueron gram positivos y 60% (19) gram negativos. *S. pneumoniae* y *N. meningitidis sensible* fueron los gérmenes más frecuentemente aislados. Los aislamientos microbiológicos bacterianos totales se muestran en la figura 15. Los gérmenes multirresistentes detectados en la cohorte se resumen en la tabla 24.

Figura 15. Aislamientos bacterianos totales

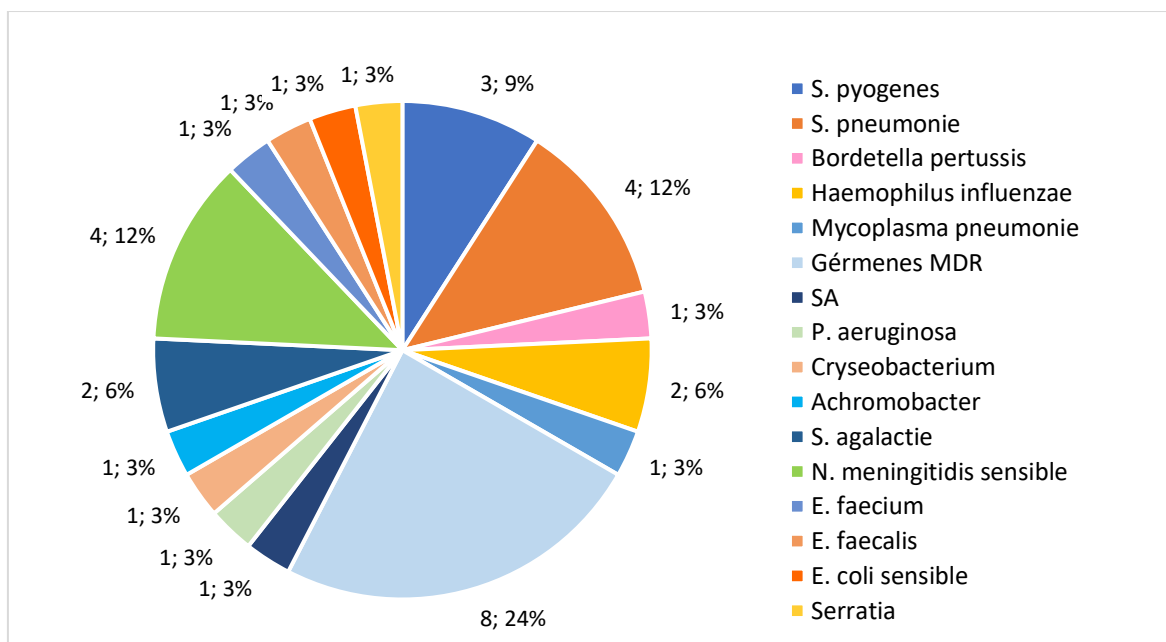


Tabla 24. Infecciones por gérmenes multirresistentes (MDR)

| Germen MDR | Tipo de infección | Comorbilidades |
|-----------------------------------|--|---|
| <i>Pseudomonas MDR</i> | Infección respiratoria Infección urinaria | Fibrosis quística Enfermedad urológica congénita |
| <i>Serratia marcenses</i> | Infección respiratoria | Fibrosis quística |
| <i>SAMR</i> | Infección respiratoria Infección respiratoria | Fibrosis quística Fibrosis quística |
| <i>N. meningitidis resistente</i> | Sepsis Infección SNC | No No |
| <i>E. coli BLEE</i> | Infección urinaria | Enfermedad urológica congénita |

Del total de pacientes que ingresaron por una infección respiratoria, hubo un total de 11 crecimientos bacterianos (23%). En 23 pacientes (46,9%) no hubo ninguna detección microbiológica, por lo que el diagnóstico fue clínico y radiológico. En 13 pacientes el único aislamiento microbiológico fue vírico, 12 casos de VRS y un caso de virus *Influenzae tipo B*, aunque por las características clínicas y radiológicas se diagnosticó de neumonía / sobreinfección bacteriana. La tabla 25 resume los crecimientos microbiológicos bacterianos obtenidos por grupo de infección.

El 4% (17) de todos los pacientes ingresados cumplieron criterios de sepsis al ingreso, y de estos 10 (2,4%) criterios de shock séptico. En la tabla 26 se describen las características de dichos pacientes.

Tabla 25. Crecimientos microbiológicos bacterianos de las infecciones adquiridas en la comunidad

| Infección | Crecimiento microbiológico | Tipo de cultivo | N |
|------------------------|--|---------------------------|---|
| Infección respiratoria | <i>Streptococcus pyogenes</i> | Secreciones respiratorias | 1 |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> | Líquido pleural | 2 |
| | <i>S. pneumoniae</i> | Líquido pleural | 2 |
| | <i>Bordetella pertussis</i> | Secreciones respiratorias | 1 |
| | <i>H. influenzae</i> no tipable no productor de beta-lactamasas | Hemocultivo | 1 |
| | <i>Mycoplasma</i> | Serología positiva | 1 |
| | <u>Coninfecciones</u> | | |
| | <i>Pseudomonas</i> MDR + <i>S. marcescens</i> MDR + SAMR ^a | Secreciones respiratorias | 1 |
| | SA + <i>H. influenzae</i> b-lact ^b | Secreciones respiratorias | 1 |
| | SAMR + <i>P. aeruginosa</i> + <i>cryseobacterium</i> + <i>achromobacter</i> ^c | Secreciones respiratorias | 1 |
| Infección SNC | <i>S. pneumoniae</i> | LCR | 1 |
| | <i>S. pneumoniae</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>Streptococcus agalactia</i> | LCR | 1 |
| | <i>N. meningitidis</i> W resistente a penicilina | Hemocultivo | 1 |
| | <i>N. meningitis</i> B | LCR | 1 |
| | <i>N. meningitidis</i> . | LCR | 2 |
| Infección piel | <i>Enterococo faecium</i> | Exudado | 1 |
| Sepsis | <i>N. meningitis</i> A | Hemocultivo | 1 |
| | <i>N. meningitis</i> B resistente a la penicilina | Hemocultivo | 1 |
| | <i>Enterococo faecalis</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>Streptococo agalactie</i> | Hemocultivo | 1 |
| Infección urinaria | <i>E. coli</i> sensible | Urocultivo | 1 |
| | <i>E. coli</i> BLEE | Urocultivo + hemocultivo | 1 |
| | <i>P.s aeruginosa</i> multiR | Urocultivo | 1 |
| | <i>Serratia</i> | Urocultivo | 1 |

^a Paciente con fibrosis quística; ^b Paciente con Atresia de esófago y traqueomalacia asociada;

^c Paciente con fibrosis quística

Tabla 26. Descripción de los pacientes con criterios de sepsis y shock séptico

| Diagnóstico de infección | Paciente | Criterios de shock séptico | Comorbilidades | Detección microbiológica |
|--------------------------|----------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Sepsis | 1 | No | No | <i>S. agalactie</i> |
| | 2 | No | No | <i>Meningococo A</i> |
| | 3 | No | Linfoma | No |
| | 4 | Si | Sospecha enfermedad mitocondrial | Virus influenzae A |
| | 5 | Si | Enfermedad renal congénita | <i>E. faecalis</i> |
| | 6 | Si | No | <i>Meningococo B R penicilina</i> |
| | 7 | Si | No | No |
| Infección respiratoria | 8 | Si | No | Virus influenzae B |
| | 9 | Si | No | <i>S. pyogenes</i> |
| | 10 | Si | No | Enterovirus (LCR) ^a |
| Meningitis | 11 | No | No | <i>N. meningitidis</i> |
| | 12 | No | No | <i>S. agalactie</i> |
| | 13 | No | No | Meningoco W resistente Penicilina |
| | 14 | Si | No | <i>S. pneumonie</i> |
| | 15 | Si | No | <i>N. meningitidis B</i> |
| Infección urinaria | 16 | No | Encefalopatía. VIH | <i>E. coli BLEE</i> |
| | 17 | Si | Enfermedad renal congénita | <i>Pseudomonas multiR</i> |

^a Paciente con neumonía con derrame

De las 78 infecciones víricas diagnosticadas en total, el 91% (71) fueron infecciones respiratorias (figura 18). En total se obtuvieron 56 detecciones víricas. La tabla 27 resume los crecimientos obtenidos por grupo de infección.

Tabla 27. Detección microbiológica por grupos de infección en infecciones víricas adquiridas en la comunidad

| Infección | Crecimiento microbiológico | Tipo de cultivo | N | |
|------------------------|---------------------------------|----------------------------|----|--|
| Infección respiratoria | Virus parainfluenza | Secreciones respiratorias | 1 | |
| | VRS | Secreciones respiratorias | 31 | |
| | Virus influenza B | Secreciones respiratorias | 1 | |
| | Virus influenza A | Secreciones respiratorias | 3 | |
| | Metapneumovirus | Secreciones respiratorias | 7 | |
| | Adenovirus | Secreciones respiratorias | 2 | |
| | <u>Coinfecciones</u> | | | |
| | Adenovirus / parainfluenzae | Secreciones respiratorias | 2 | |
| | Metapneumovirus + parainfluenza | Secreciones respiratorias | 1 | |
| | VRS + parainfluenza | Secreciones respiratorias | 1 | |
| VRS + rinovirus | Secreciones respiratorias | 3 | | |
| Infección abdominal | Rotavirus | Coprocultivo | 1 | |
| Infección SNC | Enterovirus | LCR (PCR positiva) | 1 | |
| Miocarditis | Parvovirus B19 | Hemocultivo (PCR positiva) | 1 | |
| | Parvovirus B19 | Serología | 2 | |

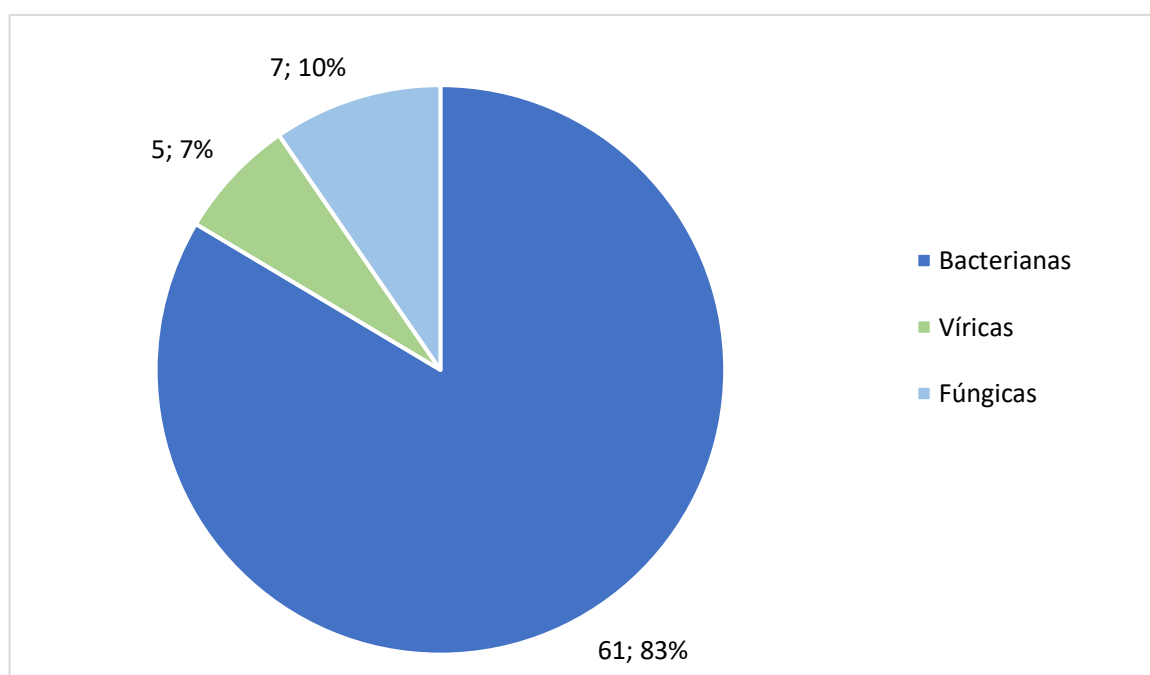
11 pacientes presentaron un episodio incierto de infección, con sospecha de origen en la comunidad. La mayoría de los casos (63,6%) se catalogaron como un síndrome febril sin crecimiento microbiológico, y el 36,4% restante fueron una sospecha de una posible infección respiratoria.

3.2. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

El 16% (67) del total de pacientes incluidos en el estudio presentaron una infección nosocomial, con un total de 73 episodios de infección relacionada con la asistencia sanitaria. La figura 16 muestra la distribución de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. 18 pacientes recibieron el diagnóstico de un episodio incierto de infección nosocomial. La mediana de edad de los pacientes que presentaron una infección bacteriana nosocomial fue de 3 meses (rango intercuartílico 1-8 meses), y el motivo de ingreso más frecuente fue la insuficiencia respiratoria (22; 33,3%) seguido del postoperatorio de cirugía cardíaca (17; 25,7%).

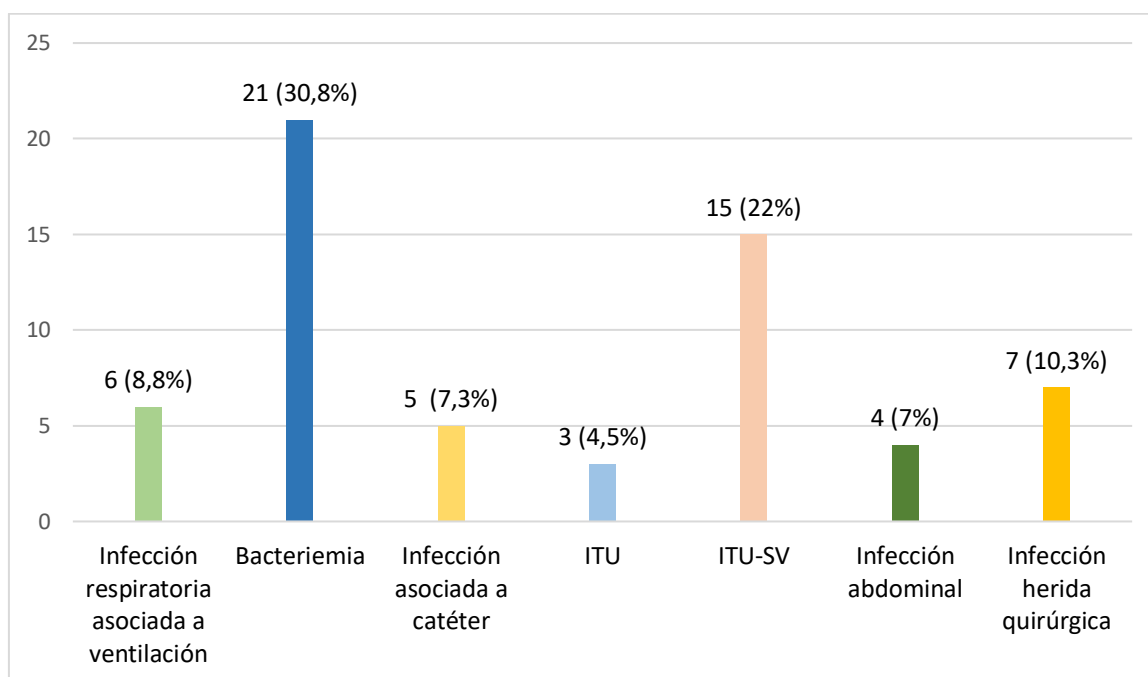
La tasa de incidencia de infección nosocomial por cada 100 pacientes ingresados fue de 17,5%, y de 14,8% para infección bacteriana. La densidad de incidencia fue de 27,9 infecciones por cada 1.000 días de estancia en UCIP.

Figura 16. Grupos de infección relacionada con la asistencia sanitaria



La infección bacteriana más frecuente fue la bacteriemia de origen desconocido (30,8%; 21), seguida de la ITU-SV (22%; 15). Los diferentes tipos de infecciones bacterianas relacionadas con la asistencia sanitaria se resumen en la figura 17.

Figura 17. Grupos etiológicos de infección bacteriana nosocomial



La detección microbiológica en las bacteriemias de origen desconocido fue en la mayoría de los casos en el CVC, y sólo en 3 ocasiones la detección fue en el catéter arterial. En el caso de las BRC, sólo un caso fue asociado a catéter arterial. Respecto a las IRAV, el diagnóstico de NAV se realizó en 4 pacientes, y dos pacientes se diagnosticaron de una TAV. La tabla 28 recoge las medidas de incidencia de las infecciones nosocomiales asociadas a dispositivo.

Tabla 28. Medidas de incidencia de las infecciones asociadas a dispositivo

| Tipo de infección | N |
|--|-----------|
| Infección asociada a catéter + bacteriemias de origen desconocido | 26 |
| Tasa de incidencia por cada 100 pacientes ingresados en UCIP | |
| a. BRC (CVC) | 0,95 |
| b. Bacteriemia primaria ^a (CVC) | 5,2 |
| c. Bacteriemia primaria (CA) | 0,95 |
| Tasa de incidencia de infección por cada 100 pacientes con catéter | |
| a. BRC (CVC) | 2 |
| b. Bacteriemia primaria (CVC) | 11,1 |
| c. Bacteriemia primaria (CA) | 2,5 |
| Densidad de incidencia por cada 1000 días de estancia en UCIP | |
| a. BRC (CVC) | 1,5 |
| b. Bacteriemia primaria (CVC) | 8,8 |
| c. Bacteriemia primaria (CA) | 1,5 |
| Densidad de incidencia por cada 1000 días de exposición a catéter | |
| a. BRC (CVC) | 1,5 |
| b. Bacteriemia primaria (CVC) | 8,5 |
| c. Bacteriemia primaria (CA) | 4,2 |
| Infección urinaria asociada a SV | 15 |
| Tasa de incidencia cada 100 pacientes ingresados | 3,5 |
| Tasa de incidencia por cada 100 pacientes con SV | 8,6 |
| Densidad de incidencia por cada 1000 días de estancia | 5,75 |
| Densidad de incidencia por cada 1000 días de SV | 16,4 |
| Neumonía asociada a ventilación mecánica | 4 |
| Tasa de incidencia por cada 100 pacientes ingresados | 0,95 |
| Tasa de incidencia por cada 100 pacientes con VM | 2,23 |
| Densidad de incidencia por cada 1000 días de estancia | 1,5 |
| Densidad de incidencia por cada 1000 días de VM | 2,8 |

BRC: bacteriemia relacionada con el catéter; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; VM: ventilación mecánica

^a Bacteriemia primaria: suma de las BRC y las bacteriemias de origen desconocido

Hubo un total de 68 crecimientos bacterianos, de los cuales el 63,2% (43) fueron bacterias gram negativas. La bacteria detectada con más frecuencia fue *E.coli* (24% de las detecciones bacterianas), seguida de SA (10%) y *Enterococo faecalis* (10%). El 17% (11) fueron gérmenes multirresistentes, siendo el más frecuente el *E. coli BLEE* (4), seguido de *S. marcenses* (3) y *S. epidermidis resistente a oxacilina* (2). Hubo una infección por SAMR y otra por *K. pneumonie BLEE*. Del total de crecimientos 5 se consideraron gérmenes contaminantes, y todos ellos crecieron en un hemocultivo: dos *Streptococo viridans*, un *S. epidermidis*, un *S. coagulasa negativo* y un *Mycobacterium mageritense*. En la punta de un catéter creció una *Candida albicans* que también se interpretó como contaminante.

La figura 18 recoge todos los crecimientos bacterianos considerados patológicos obtenidos. Los diferentes crecimientos por grupo de infección bacteriana se resumen en la tabla 29.

Figura 18. Crecimientos bacterianos

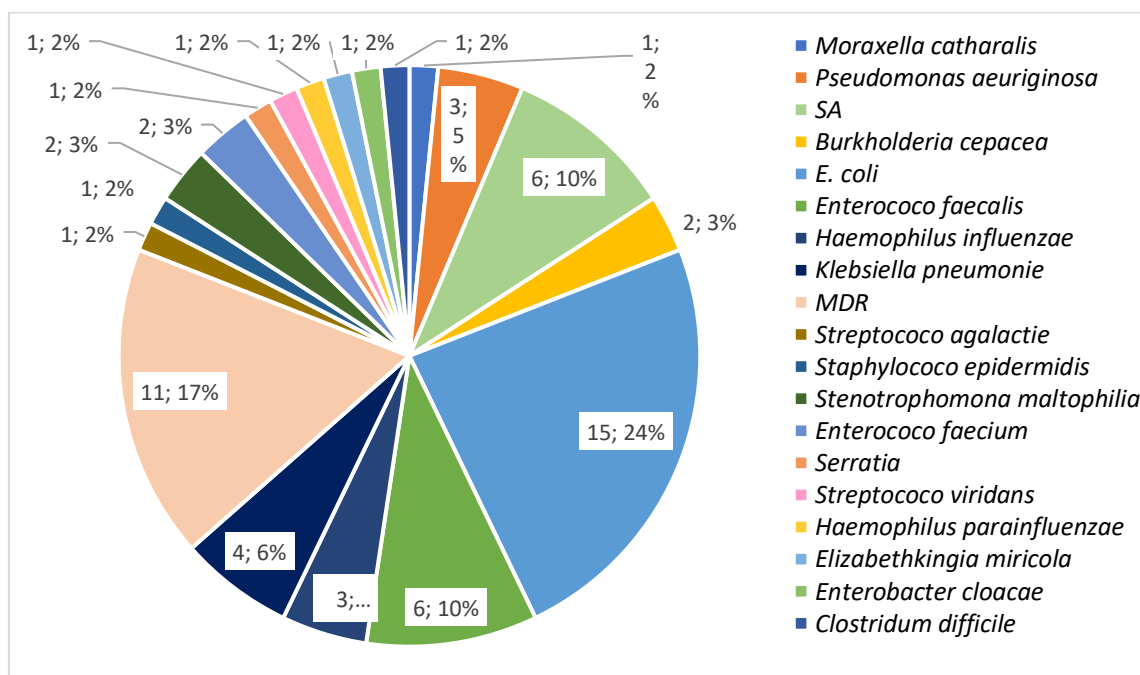


Tabla 29. Detección microbiológica por grupo de infección nosocomial de etiología bacteriana

| Infeción | Crecimiento microbiológico | Tipo de cultivo | N |
|-----------------------------|--|--|---|
| IRAV | <i>M. catharralis</i> | Secreciones respiratorias | 1 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | Secreciones respiratorias | 1 |
| | SA | Secreciones respiratorias | 1 |
| Bacteriemia | <i>Burkholderia cepacea</i> | Hemocultivo | 2 |
| | <i>E. coli sensible</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>Enterococo faecalis</i> | Hemocultivo | 3 |
| | <i>H. influenza no tipable</i> | Hemocultivo | 3 |
| | <i>K. pneumonie</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Hemocultivo | 2 |
| | SA | Hemocultivo | 3 |
| | <i>K. pneumonie BLEE</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>S. epidermidis oxa R</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>S. agalactie</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>S. coagulasa negativo</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>S. maltophilia</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>S. marcenses MDR</i> | Hemocultivo | 1 |
| BRC | <i>S. aureus</i> | Hemocultivo (crecimiento diferencial) | 1 |
| | <i>E. coli</i> | Hemocultivo + punta catéter | 1 |
| | <i>K. pneumonie sensible</i> | Hemocultivo + punta catéter | 2 |
| | <i>S. epidermidis oxacilina resistente</i> | 2 hemocultivos (crecimiento diferencial) | 1 |
| | <i>S. marcenses MDR</i> | Hemocultivo (crecimiento diferencial) | 1 |
| | <i>S. marcenses</i> | Hemocultivo (crecimiento diferencial) | 1 |
| ITU no SV | <i>E. coli sensible</i> | Urocultivo | 2 |
| | <i>E. coli MDR</i> | Urocultivo | 1 |
| ITU-SV | <i>E. coli sensible</i> | Urocultivo | 9 |
| | <i>E. coli BLEE</i> | Urocultivo | 2 |
| | <i>E. faecalis</i> | Urocultivo | 2 |
| | <i>Enterococo faecium</i> | Urocultivo | 1 |
| | <i>K. pneumonie sensible</i> | Urocultivo | 1 |
| Infección herida quirúrgica | SAOR | Exudado | 1 |
| | <i>S. viridans</i> | Exudado | 1 |
| | <i>S. marcenses MDR</i> | Exudado | 1 |
| | SA | Exudado | 1 |

| | | | |
|---------------------|---|------------------|---|
| | <u>Infecciones polimicrobianas</u> | | |
| | <i>E. faecalis</i> + <i>Stenotrophomonas S</i> | Exudado | 1 |
| | <i>E. coli</i> + <i>H. parainfluenzae</i> | Exudado | 1 |
| Infección abdominal | <i>E.coli BLEE</i> + <i>Enterococ faecium</i> + <i>Elizabethkingia miricola</i> | Líquido biliar | 1 |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> | Hemocultivo | 1 |
| | <i>C. difficile</i> | Heces (toxina +) | 1 |
| | <i>E. coli sensible</i> | Líquido ascítico | 1 |

IRAV: infección respiratoria asociada a ventilación mecánica; SA: Staphylococo aureus; BRC: bacteriemia relacionada a catéter; ITU no SV: infección urinaria no asociada a sonda vesical; ITU-SV: infección urinaria asociada a sonda vesical

Cuatro pacientes fueron diagnosticados de una infección vírica adquirida en el ámbito hospitalario, en dos casos se detectó un *VRS* y en los otros dos casos no hubo detección microbiológica. Hubo un caso diagnosticado de NAV, en el que se detectó un *Metapneumovirus* en secreciones respiratorias. La tabla 30 resume las infecciones fúngicas nosocomiales.

Tabla 30. Infecciones fúngicas nosocomiales

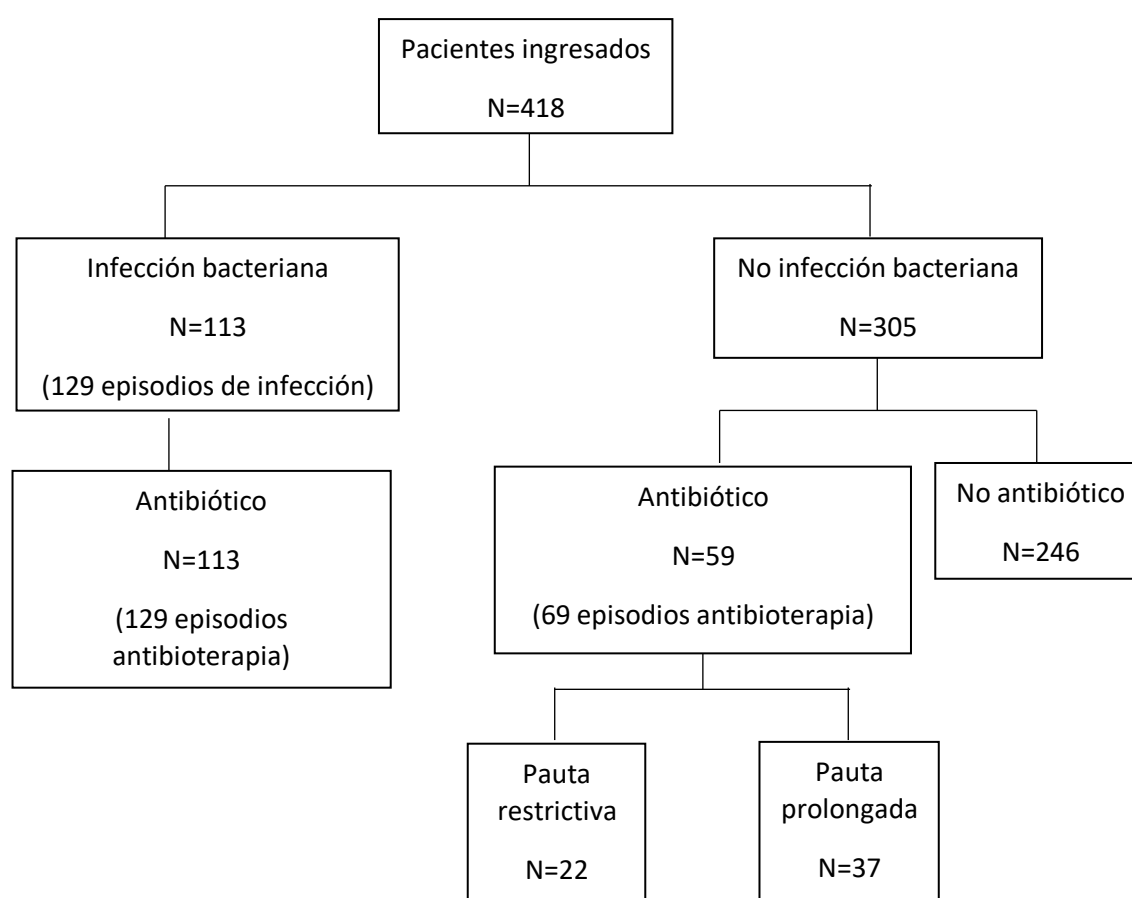
| Infección | Detección microbiológica | N |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| ITU-SV | <i>Candida parapsilosis</i> | 1 |
| ITU no asociada a SV | <i>Candida albicans</i> | 1 |
| Infección asociada a catéter | <i>Candida parapsilosis</i> | 2 |
| | <i>Candida albicans</i> | 1 |
| Funguemia | <i>Candida tropicalis</i> | 1 |
| Infección abdominal | <i>Trichosporon inkin</i> | 1 |

En 18 ocasiones los pacientes recibieron el diagnóstico de un episodio de incierto de infección, con un posible origen nosocomial. La mayoría (14) fueron episodios febriles sin crecimiento microbiológico. Hubo dos casos de síndromes febriles con crecimiento en hemocultivo de *Staphylococo epidermidis* y *Mycobacterium mageritense*, que se interpretaron como contaminantes. Los 4 casos restantes fueron una sospecha de infección con foco abdominal, una sospecha de infección de herida quirúrgica, y una sospecha de infección cutánea.

4. Características de los episodios de antibioterapia

Durante el periodo de estudio recibieron antibiótico un total de 172 pacientes (41,2%). El 34,3% (59) de estos pacientes no fueron diagnosticados de una infección bacteriana durante el ingreso. La figura 19 muestra el diagrama de clasificación de los pacientes según el diagnóstico de infección bacteriana y la toma de antibióticos.

Figura 19. Diagrama de clasificación de los pacientes



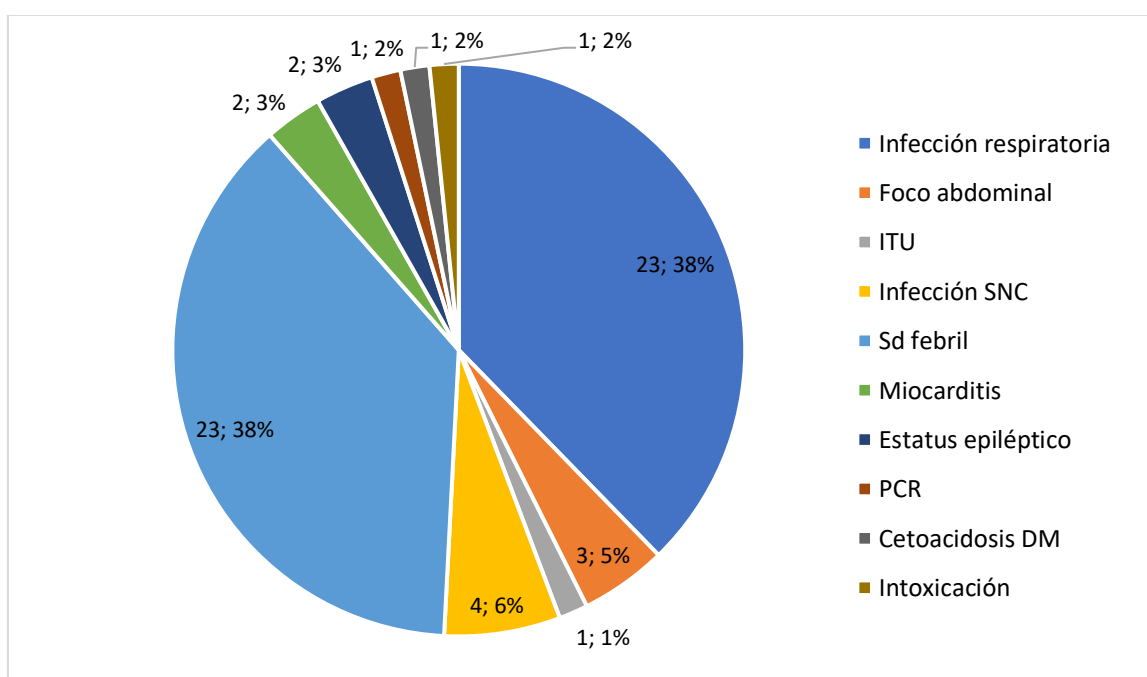
El total de episodios de antibioterapia fue de 198. La mayoría de los pacientes recibieron antibiótico en una ocasión (88,37%; 152), 14 pacientes (8,1%) recibieron antibiótico en 2 ocasiones, y 6 (3,5%) en 3. En 69 casos de los episodios de antibioterapia no hubo un diagnóstico de infección, ya fuese con documentación clínica o microbiológica. La mediana de edad del grupo de pacientes sin infección que recibió antibiótico fue 11 meses (rango intercuartílico 3 meses-5años). El 39,3% (24) de los pacientes ingresaron en contexto de un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, y el 18% (11) en el postoperatorio de una cirugía cardíaca. El

diagnóstico asignado a los pacientes que recibieron antibiótico, pero no cumplían criterios de infección bacteriana se recoge en la tabla 31. El cuadro clínico que presentaban estos pacientes se recoge en la figura 20. En este grupo de pacientes hubo un total de 25 crecimientos microbiológicos. La mayoría fueron virus respiratorios (17) causantes de una infección respiratoria. Hubo un caso de ITU asociada a SV por *Candida parapsilosis*, una encefalitis por gripe A y dos miocarditis por parvovirus B19. Hubo 3 crecimientos que se consideraron contaminantes: *Candida albicans* en la punta de un catéter, *Mycobacterium mageritense* en un hemocultivo y *Staphylococcus viridans* en un hemocultivo.

Tabla 31. Pacientes con antibióticos sin infección bacteriana

| Diagnóstico | N | Porcentaje |
|-------------------|----|------------|
| Infección vírica | 18 | 26% |
| Infección fúngica | 5 | 7,2% |
| Episodio incierto | 29 | 42,1% |
| No infección | 17 | 24,7% |

Figura 20. Cuadros clínicos de los pacientes que recibieron antibioterapia, pero no presentaron una infección bacteriana

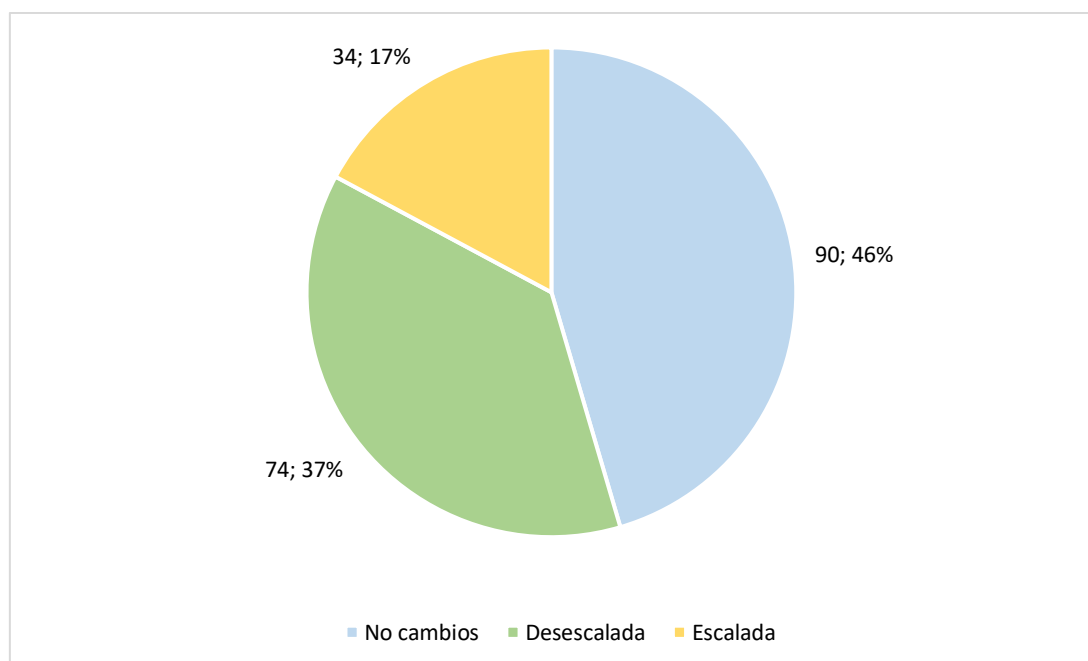


De forma global, los pacientes recibieron una mediana de 7 días de antibiótico, con un rango intercuartílico de 5-13, con un mínimo de 1 y máximo de 48. La mediana de días de antibiótico según grupo diagnóstico se resume en la tabla 32. De las 6 infecciones víricas adquiridas en el hospital, solo en una ocasión se inició antibioterapia.

Tabla 32. Duración de la antibioterapia por grupo de infección

| | IRAS | | Infección adquirida en la comunidad | |
|-----------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| | Episodios antibióticos N | Duración antibioterapia (mediana, rango intercuartílico) | Episodios antibióticos N | Duración antibioterapia (mediana, rango intercuartílico) |
| Infección bacteriana | 61 | 12 (7-15) | 68 | 8 (7-14) |
| Infección vírica | 1 | 7 | 17 | 4 (3-7) |
| Infección fúngica | 5 | 11 (10.5-16) | | |
| Episodio incierto | 18 | 7 (6-10.5) | 11 | 7 (4.5-8.5) |
| No infección | 5 | 2 (1-2) | 12 | 2 (2-3) |

En el 87.8% (174) de los casos la antibioterapia se inició de forma empírica, con una mediana de antibióticos iniciales de 1,5 (rango intercuartílico 1-2). Al calcular la mediana del número de antibióticos iniciales según el lugar de adquisición de la infección, la mediana de antibióticos en las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria es de 2 (1-2), y la mediana en las infecciones adquiridas en la comunidad es de 1 (1-2). En el 37,4% (74) de todos los episodios de antibioterapia, se realizó una desescalada del tratamiento, entendiéndose por esta una disminución del espectro antibiótico con el cambio de fármaco o la retirada de uno o más de los fármacos iniciados. En el 17% (34) de los episodios de antibioterapia se realizó, en cambio, una escalada del tratamiento (figura 21).

Figura 21. Adecuación antibioterapia

Respecto los motivos de escalada, la causa más frecuente de esta fue que el paciente presentase un empeoramiento clínico (29,5%, 10), seguida de la persistencia o reaparición de fiebre (26,4%, 9). La tabla 33 resume los motivos de escalada del antibiótico y los crecimientos obtenidos en cada grupo. Respecto la finalización de la antibioterapia, en el 42,2% (84) de los casos, el tratamiento se suspendió tras cumplir los días según el crecimiento microbiológico obtenido, y el 37,8% (75) se retiró tras cumplir los días de tratamiento empírico. En un 13% (26), el antibiótico se retiró tras obtener el resultado de los cultivos negativos, en un 3,5% (7) los antibióticos se retiraron debido al éxito del paciente, y en un 3% (6) debido a los cultivos de virus positivo.

Tabla 33. Motivos de escalada del antibiótico y crecimiento bacterianos por grupo

| Motivo escalada | N (%) | Crecimiento microbiológico (n) |
|-----------------------------------|------------|---|
| Empeoramiento clínico | 10 (29,5%) | <i>E. coli sensible</i> (2) <i>E. faecalis + Stenotrophomonas sensible</i> (1) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1) <i>Klebsiella pneumoniae sensible</i> (1) Enterovirus LCR (1) Toxina positiva <i>C. difficile</i> (1) No crecimiento (3) |
| Persistencia / reaparición fiebre | 9 (26,4%) | <i>Streptococo pyogenes</i> (1) SA (1) <i>N. meningitidis W resistente a penicilina</i> (1) <i>Mycoplasma</i> (1) <i>Candida parapsilosis</i> (1) <i>E. coli</i> (1) <i>S. marcenses</i> (1) No crecimiento (2) |
| Elevación RFA | 6 (18%) | <i>S. marcenses</i> (1) <i>Burkholderia cepacea</i> (1) No crecimiento (4) |
| Crecimiento germen MDR | 7 (20,5%) | <i>Klebsiella BLEE</i> (1) <i>E. coli BLEE</i> (4) <i>Pseudomonas aeruginosa MDR</i> (1) <i>S. marcenses MDR</i> (1) |
| Colonización | 2 (5,9%) | SAMR (1) <i>K. pneumoniae BLEE</i> (1) |

II. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. Análisis comparativo de los grupos con y sin tratamiento antibiótico

Del total de los 418 pacientes que se incluyeron en el estudio recibieron antibiótico 172 (41,2%), con un total de 198 episodios de antibioterapia totales. De todos los pacientes que recibieron antibiótico el 65,7% (113) recibieron el diagnóstico de al menos una infección bacteriana durante el ingreso.

Los pacientes que recibieron antibiótico presentaban con mayor frecuencia de forma estadísticamente significativa una enfermedad respiratoria o neurológica de base, así como alteraciones cromosómicas/genéticas. La cardiopatía congénita fue más frecuente en el grupo que no recibió antibiótico de forma significativa. En el grupo de pacientes con antibiótico fue mayor de forma estadísticamente significativa la duración de los dispositivos invasivos, la asistencia con ECMO y el mayor valor de PRISM al ingreso. Respecto los motivos de ingreso, los pacientes que ingresaron en contexto de una insuficiencia respiratoria aguda recibieron con mayor frecuencia antibiótico de forma significativa; en cambio, aquellos que ingresaron en el postoperatorio de cirugía cardíaca recibieron menos antibiótico. Pese a que la edad fue menor en el grupo de pacientes con antibiótico, no se detectaron diferencias (tabla 34). Dado que los motivos de ingreso más frecuentes fueron la cirugía cardíaca y la insuficiencia respiratoria aguda, solo se incluyeron estos en el estudio comparativo.

Tabla 34. Estudio comparativo pacientes que recibieron antibiótico / pacientes sin antibiótico

| | Total 418 | Grupo antibiótico 172 | Grupo no antibiótico 246 | p-value |
|--|------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Edad en meses (mediana, rango) | 10 (2 meses -6.4 años) | 9 (2 meses-4.6 años) | 13 (3 meses-8 años) | 0,083 |
| <u>Comorbilidades</u> | | | | |
| Enfermedad cardiaca | 175 | 49 (28,5%) | 126 (51,2%) | <0,001 |
| Enfermedad respiratoria | 62 | 33 (19,2%) | 29 (11,8%) | 0,036 |
| Enfermedad neurológica | 48 | 27 (15,7%) | 21 (11,8%) | 0,024 |
| Enfermedad digestiva | 26 | 13 (7,6%) | 13 (5,3%) | 0,34 |
| Enfermedad metabólica | 37 | 16 (9,3%) | 21 (8,5%) | 0,79 |
| Alteración cromosómica / genética | 39 | 22 (12,7%) | 17 (6,9%) | 0,042 |
| Enfermedad hemato-oncológica | 9 | 7 (4%) | 2 (0,8%) | 0,024 |
| PRISM (mediana, rango) | 0 (0-4) | 2 (0-6) | 0 (0-3) | <0,001 |
| <u>Motivo de ingreso</u> | | | | |
| Cirugía cardiaca | 101 | 24 (14%) | 77 (31,3%) | <0,001 |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 158 | 76 (44,2%) | 82 (33,3%) | 0,024 |
| Días soporte inotrópico (mediana, rango) | 1 (1-4) | 4 (1-11) | 1 (1-1) | <0,001 |
| ECMO | 13 (3,1%) | 12 (7%) | 1 (0.4%) | <0,001 |
| VM | 175 (41,9%) | 79 (45,9%) | 96 (39%) | 0,16 |
| Días VM (mediana, rango) | 1 (1-6) | 6 (2-14) | 1 (1-1) | <0,001 |
| CVC | 198 (47,36%) | 92 (53,5%) | 106 (43%) | 0,036 |
| Días CVC (mediana, rango) | 2 (1-8) | 7 (2-13) | 1 (1-2) | <0,001 |
| CA | 154 (36,9%) | 65 (38%) | 89 (36,2%) | 0,7 |
| Días CA (mediana, rango) | 2 (1-6) | 7 (2-14) | 1 (1-1) | 0,001 |
| SV | 174 | 79 (45,9%) | 95 (36,6%) | 0,136 |
| Días SV (mediana, rango) | 1 (1-5) | 5 (2-10) | 1 (1-1) | <0,001 |
| PCR inicio ATB | 1,45 (0,14-5,7) | 4,6 (1,5-10,3) | 0,14 (0,05-0,82) | <0,001 |
| PCR 24 horas | 4,8 (3,17-10,1) | 6,6 (3,60-15,6) | 4,18 (2,9-5,3) | <0,001 |
| PCT inicio ATB | 0,38 (0,1-1,9) | 1,2 (0,28-8,9) | 0,1 (0,08-0,42) | <0,001 |
| PCT 24 horas | 1,44 (0,42-5) | 2,55 (0,65-15,5) | 0,88 (0,29-2,27) | <0,001 |

| | | | | |
|------------------------|----------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Leucocitos inicio ATB | 11750 (8300 - 17000) | 11600 (7350-17600) | 12150 (8600-1700) | 0,31 |
| Leucocitos 24 horas | 11350 (8700-1600) | 11200 (7300-17700) | 11500 (8900-14500) | 0,81 |
| Mortalidad | 19 (4,5%) | 16 (9,3%) | 3 (1,2%) | <0,001 |
| Tiempo de ingreso UCIP | 2 (1-5) | 4 (2-11) | 1 (1-3) | <0,001 |

Al inicio de cada episodio de antibioterapia, se rellenó el formulario diseñado que recoge los posibles factores que influyen en la toma de decisiones de inicio de antibioterapia. En aquellos pacientes que no tomaron antibiótico, se rellenó dicho formulario al alta (como se describe en el protocolo del estudio). Todos los factores estudiados fueron más frecuentes en el grupo con antibiótico de forma estadísticamente significativa. En el 79,3% (157) de los episodios de antibioterapia, uno de los motivos para iniciar el antibiótico fue la presencia de fiebre. El siguiente motivo más frecuente fue la elevación de RFA, en un 66,1% (131), seguido de presentar datos de infección localizada (49,5%; 98) y el presentar un cuadro clínico sugerente de bacteriemia (47%; 93) (tabla 35).

Tabla 35. Factores que pueden influir en la toma de decisiones de inicio de antibioterapia

| | Total | Antibiótico (n, %) | No antibiótico (n, %) | p-value |
|--|------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| | 444 | 198^a | 246 | |
| Fiebre | 212 | 157 (79,3%) | 55 (22,35%) | <0,001 |
| Elevación RFA ^b | 144 | 131 (66,2%) | 13 (5,2%) | <0,001 |
| Crecimiento bacteriano | 19 | 18 (9%) | 1 (0,4%) | <0,001 |
| Datos de infección bacteriana localizada | 106 | 98 (49,5%) | 8 (3,2%) | <0,001 |
| Líquido orgánico patológico | 33 | 31 (15,6%) | 2 (0,8%) | <0,001 |
| Cuadro clínico sugerente de bacteriemia / SIRS | 98 | 93 (47%) | 5 (2%) | <0,001 |
| Factores de riesgo ^c | 27 | 26 (13,1%) | 1 (0,4%) | <0,001 |

^a Número total de episodios de antibioterapia

^b PCR > 4 mg/dl, PCT > 0,5 ng/ml, leucocitosis > 15.000/mm³, leucopenia < 5.000/mm³

^c Inmunodeficiencia, ECMO

2. Factores asociados al inicio de la antibioterapia

A continuación, se realizó un análisis de regresión logística multivariable para detectar la fuerza de asociación de dichos factores con el inicio de antibiótico. Para mejorar el modelo se añadieron variables que podrían influir en el inicio del antibiótico, como son la presencia de comorbilidades, el PRISM al ingreso, los días de dispositivos invasivos, la asistencia con ECMO y los valores de PCR y PCT al inicio de la antibioterapia.

Respecto a los factores estudiados como determinantes en el inicio de antibiótico, todos se asociaron con iniciar dicho tratamiento de forma estadísticamente significativa en el análisis multivariante (tabla 34). En todos los casos los IC de confianza calculados fueron muy amplios, lo que puede ser debido a que hay pocos casos de las variables en el grupo que no recibe antibiótico. Esto nos indica que sí existe una asociación significativa, pero no nos permite determinar la fuerza de esta asociación. Respecto a las otras variables estudiadas, la enfermedad neurológica, los días de sonda vesical, el valor de PRISM al ingreso y el valor de la PCR inicial se asociaron de forma estadísticamente significativa con recibir antibiótico. Cabe destacar que la presencia de una enfermedad cardíaca resultó factor protector (tabla 36).

Tabla 36. Factores asociados con la toma de antibióticos

| Variable | Análisis univariante | | | Análisis multivariable | | |
|----------------------------|----------------------|------------|------------------|------------------------|------------|------------------|
| | OR | IC95% | p-value | OR | IC95% | p-value |
| Fiebre | 12,6 | 7,9-20,3 | <0,001 | 6,4 | 2,28-18 | <0,001 |
| SIRS | 49,3 | 19,3-125,6 | <0,001 | 46,23 | 10,6-206 | <0,001 |
| Elevación RFA | 37,1 | 19,5-70,6 | <0,001 | 21,8 | 6,7-70,9 | <0,001 |
| Crecimiento microbiológico | 16,7 | 2,14-130 | 0,007 | 50,17 | 3,73-673 | 0,003 |
| Infección localizada | 32,6 | 15,1-70 | <0,001 | 24,42 | 6,42-92,8 | <0,001 |
| Líquido orgánico | 20,7 | 4,84-88,8 | <0,001 | 27 | 2,7-271 | 0,001 |
| FR | 30,4 | 4-229 | 0,001 | 20,3 | 1,35-305 | 0,03 |
| Edad | 1,02 | 0,99-1,006 | 0,203 | | | |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Prematuridad | 0,85 | 0,47-1,53 | 0,56 | | | |
| Enfermedad cardiaca | 0,37 | 0,25-0,57 | <0,001 | 0,38 | 0,24-0,58 | <0,001 |
| Enf. Respiratoria | 1,7 | 1,03-3,05 | 0,038 | 7,8 | 0,64-94,5 | 0,1 |
| Enf. neurológica | 1,99 | 1,08-3,66 | 0,026 | 1,98 | 1,05-3,7 | 0,033 |
| Enfermedad oncológica | 5,17 | 1,06-25,2 | 0,042 | 4,73 | 0,91-24 | 0,064 |
| Enfermedad digestiva | 0,87 | 0,376-2 | 0,876 | | | |
| Enfermedad renal | 0,6 | 0,2-1,85 | 0,385 | | | |
| Enfermedad metabólica | 1,09 | 0,51-2,32 | 0,824 | | | |
| Alteración genética | 0,518 | 0,25-1,06 | 0,72 | | | |
| PRISM | 1,13 | 1,07-1,19 | <0,001 | 1,21 | 1,07-1,35 | 0,001 |
| FR extrínsecos | | | | | | |
| ECMO | 18,3 | 2,36-142,6 | 0,005 | 11 | 1,24-97,6 | 0,031 |
| Tórax abierto | 4,9 | 2,12-11,7 | <0,001 | 0,25 | 0,02-3,4 | 0,3 |
| Días soporte inotrópico | 1,22 | 1,09-1,36 | <0,001 | 1,11 | 0,91- 1,37 | 0,29 |
| Días VM | 1,3 | 1,15-1,47 | <0,001 | 1,11 | 0,99-1,25 | 0,073 |
| Días CVC | 1,26 | 1,15-1,38 | <0,001 | 2,32 | 0,96-5,57 | 0,06 |
| Días CA | 1,09 | 1,03-1,15 | 0,001 | 0,66 | 0,35-1,25 | 0,206 |
| Días SV | 1,3 | 1,15-1,47 | <0,001 | 0,66 | 0,45-0,96 | 0,03 |
| Nutrición parenteral | 0,16 | 0,58-0,437 | <0,001 | 1,18 | 0,6-24,7 | 0,915 |
| PCR inicial | 1,56 | 1,36-1,79 | <0,001 | 1,25 | 1,05-1,5 | 0,012 |
| PCT inicial | 2,27 | 1,47-3,36 | <0,001 | 1,05 | 0,91-1,21 | 0,46 |

| | | | | | | |
|----------------------|---|-----------|-------|--|--|--|
| Leucocitos iniciales | 1 | 0,98-1,02 | 0,348 | | | |
|----------------------|---|-----------|-------|--|--|--|

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

III. FACTORES DETERMINANTES EN EL MANTENIMIENTO DE LA ANTIBIOTERAPIA EN AUSENCIA DE INFECCIÓN BACTERIANA

1. Análisis comparativo de los pacientes con una pauta prolongada y una pauta restrictiva de antibioterapia en ausencia de infección bacteriana

En 69 casos de los episodios de antibioterapia no hubo un diagnóstico de infección bacteriana. Las características de dichos pacientes están descritas en el análisis descriptivo. El 62,7% (37) de los pacientes recibieron una pauta prolongada, y el 37,3% (22) una pauta restrictiva.

El grupo que recibió antibiótico durante más de 72 horas recibió de forma estadísticamente significativa más días de soporte inotrópico ($p < 0,004$), ventilación mecánica ($p < 0,001$), de CVC ($p < 0,002$), más días de CA ($p < 0,005$) y más días de sonda vesical ($p < 0,002$). La insuficiencia respiratoria aguda como motivo de ingreso fue mayor de forma significativa en el grupo con la terapia prolongada, y este grupo de pacientes también tuvo un tiempo mayor de ingreso en UCIP. La presencia de fiebre se asoció de forma significativa con el tratamiento antibiótico prolongado ($p < 0,02$) (tabla 37).

Tabla 37. Comparación grupo con antibioterapia prolongada y grupo sin antibioterapia prolongada

| | Total | Grupo >72 horas antibiótico | Grupo < 72 horas antibiótico | p-value |
|----------------------------------|----------------------|---|--|----------------|
| | 59 | 37 | 22 | |
| Edad (mediana, rango) | 11 (3 meses -5 años) | 9 (2 meses-4.5 años) | 33 (3 meses-7,8 años) | 0,17 |
| Comorbilidades | | | | |
| Enfermedad cardiaca | 19 | 13 (34,2%) | 6 (26%) | 0,51 |
| Enfermedad respiratoria | 13 | 11 (29%) | 2 (8,7%) | 0,61 |
| Enfermedad neurológica | 7 | 4 (10,5%) | 3 (13%) | 0,76 |
| Enfermedad digestiva | 3 | 2 (5,2%) | 1 (4,3%) | 0,87 |
| Enfermedad metabólica | 6 | 3 (7,9%) | 3 (13%) | 0,51 |
| Enfermedad hemato-oncológica | 2 | 2 (5,2%) | 0 | 0,26 |
| Enfermedad renal | 2 | 1 (2,63%) | 1 (4,35%) | 0,72 |
| Enfermedad genética | 10 | 8 (21%) | 2 (8,7%) | 0,206 |
| PRISM | 2 (0-6) | 1 (0-5) | 5 (0-8) | 0,12 |
| <u>Motivo de ingreso</u> | | | | |
| Cirugía cardiaca | 11 | 7 (18,4%) | 4 (17,4%) | 0,915 |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 24 | 20 (52,6%) | 4 (17,39%) | 0,006 |
| Días soporte inotrópico | 5 (1-11) | 10 (6-15) | 2 (1-4) | 0,004 |
| ECMO | 3 (4,9%) | 2 (5,2%) | 1 (4,35%) | 0,87 |
| VM | 30 (49,2%) | 18 (47,37%) | 12 (52,17%) | 0,72 |
| Días VM (mediana, rango) | 2,5 (1-8) | 8 (2-11) | 1,5 (1-2) | 0,001 |
| CVC | 22 | 19 (50%) | 13 (56,5%) | 0,621 |
| Días CVC | 8 (3-14) | 13 (6-19) | 4 (2-5) | 0,002 |
| CA | 26 (42,6%) | 15 (39,5%) | 11 (47,8%) | 0,52 |
| Días CA | 6 (2-10) | 9 (6-17) | 2 (2-5) | 0,005 |
| SV | 22 | 19 (50%) | 13 (56,5%) | 0,52 |
| Días SV | 4 (2-8) | 6 (2-10) | 2 (1-3) | 0,002 |
| Fiebre | 41 (67,2%) | 31 (81,6%) | 10 (43,5%) | 0,002 |
| SIRS | 37 (60,66%) | 20 (52,63%) | 17 (73,91%) | 0,099 |

| | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| PCR inicio ATB | 3,5 (1,6-9,2) | 3,5 (2-10) | 2,05 (0,74-5,85) | 0,10 |
| PCR 24 horas | 4 (2,42-9,77) | 4,5 (2,25-9,73) | 3,6 (2,6-10,12) | 0,94 |
| PCT inicio ATB | 1.30 (0,17-8.38) | 1,56 (0,33-7,80) | 1,20 (0,16-8,38) | 0,74 |
| PCT 24 horas | 3.00 (0,50-6.50) | 3,38 (0,75-8,19) | 2,36 (0,42-4,90) | 0,40 |
| Leucocitos inicio ATB | 12900.00 (8000.00-17200.00) | 12400.00 (9250.00-17000.00) | 13000.00 (7900.00-18400.00) | 0,79 |
| Leucocitos 24 horas | 9100.00 (7800.00-18100.00) | 9100.00 (6200.00-18100.00) | 10000.00 (8700.00-15350.00) | 0,73 |
| Mortalidad | 5 (8.2%) | 2 (5.26%) | 3 (13%) | 0,28 |
| Tiempo de ingreso en UCIP | 4 (2-10,25) | 10,7 (3-14,3) | 3 (1-7) | 0,002 |

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

2. Factores asociados con el mantenimiento del antibiótico

En el análisis univariante, la fiebre como sospecha de infección, los días de soporte inotrópico, los días de VM, los días de CVC, los días de CA, y los días de sonda vesical estaban asociados de forma estadísticamente significativa con el mantenimiento del antibiótico durante más de 72 horas en ausencia de confirmación clínica o microbiológica de infección bacteriana. En el análisis multivariable sólo la fiebre se asoció de forma significativa a recibir una terapia prolongada de antibiótico (tabla 38).

Tabla 38. Factores asociados con el mantenimiento de la antibioterapia

| Variable | Análisis univariante | | | Análisis multivariable | | |
|-------------------------|----------------------|-------------|--------------|------------------------|------------|-------------|
| | OR | IC95% | p-value | OR | IC95% | p-value |
| Edad | 1,07 | 0,99-1,016 | 0,118 | 0,982 | 0,914-1,05 | 0,619 |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Prematuridad | 6,82 | 0,8-57,9 | 0,078 | | | |
| Enfermedad cardiaca | 1,47 | 0,46-4,6 | 0,508 | | | |
| Enfermedad respiratoria | 4,27 | 0,85-21,4 | 0,077 | 3,74 | 0,65-21,3 | 0,137 |
| Enf. neurológica | 0,78 | 0,6-3,8 | 0,76 | | | |
| Enfermedad oncológica | 121 | 0-∞ | 1 | | | |
| Enfermedad digestiva | 1,22 | 0,1-14,2 | 0,873 | | | |
| Enfermedad renal | 0,59 | 0,035-9,9 | 0,718 | | | |
| Enfermedad metabólica | 0,57 | 0,1-3,1 | 0,52 | | | |
| Alteración genética | 3 | 0,57-15,61 | 0,192 | | | |
| PRISM | 1,047 | 0,96-1,137 | 0,283 | | | |
| Fiebre | 5,75 | 1,8-18,4 | 0,003 | 4,82 | 1,44-16,1 | 0,01 |
| SIRS | 0,39 | 0,12-1,2 | 0,104 | 2,52 | 0,72-8,77 | 0,145 |
| FR extrínsecos | | | | | | |
| ECMO | 1,22 | 0,105-14,28 | 0,873 | | | |
| Tórax abierto | 2,5 | 0,194-32,2 | 0,482 | | | |
| Días soporte inotrópico | 1,5 | 1,04-2,32 | 0,031 | 0,807 | 0,27-2,4 | 0,7 |
| Días VM | 1,6 | 1,1-2,34 | 0,015 | 0,877 | 0,28-2,71 | 0,820 |
| Días CVC | 1,28 | 1,06-1,55 | 0,009 | 0,89 | 0,618-1,9 | 0,546 |
| Días CA | 1,41 | 1,05-1,89 | 0,022 | 0,78 | 0,244-2,5 | 0,680 |
| Días SV | 1,65 | 1,11-2,46 | 0,013 | 1,28 | 0,35-4,6 | 0,71 |
| Nutrición parenteral | 230 | 0-∞ | 1 | | | |
| Elevación RFA | 1,9 | 0,64-5,5 | 0,250 | | | |
| PCR inicial | 0,947 | 0,862-1,04 | 0,252 | | | |
| PCR 24 horas | 1,042 | 0,94-1,15 | 0,422 | | | |
| PCT inicial | 0,99 | 0,96-1,02 | 0,671 | | | |
| PCT 24 horas | 0,95 | 0,86-1,067 | 0,360 | | | |
| Leucocitos iniciales | 1 | 0,99-1,02 | 0,515 | | | |
| Leucocitos 24 horas | 1 | 1-1 | 0,988 | | | |

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

IV. ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN BACTERIANA

1. Análisis comparativo de los grupos con y sin infección bacteriana

El grupo de pacientes que presentó una infección bacteriana tenía de forma estadísticamente significativa menor edad ($p=0,004$), mayor prevalencia de enfermedad neurológica de base ($p=0,012$), mayor PRISM al ingreso ($p=0,002$), recibieron más días de soporte inotrópico ($p<0,001$), mayor asistencia con ECMO ($p<0,001$), más días de VM ($p<0,001$), más días de CVC ($p<0,001$), más días de CA ($p<0,001$) y más días de SV ($p<0,001$). De forma significativa presentaron fiebre con mayor frecuencia ($p<0,001$) y un cuadro de SIRS ($p<0,001$), así como mayor mortalidad ($p<0,001$) y mayor tiempo de ingreso en UCIP ($p<0,001$). Respecto a los RFA, el grupo que tuvo una infección bacteriana tenía mayor PCR y PCT en las determinaciones 1 y 2 mayores de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$; $p=0,004$). El grupo que no tuvo una infección bacteriana presentó de forma estadísticamente significativa mayor prevalencia de enfermedad cardíaca de base respecto el grupo de infección ($p<0,001$) y el motivo de ingreso por postoperatorio de una cardiopatía también era mayor en este grupo de pacientes ($p<0,001$) (tabla 39).

Tabla 39. Comparación grupo con infección bacteriana / grupo sin infección

| | Total 418 | Infección bacteriana 113 | No infección bacteriana 305 | p-value |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--|------------------|
| Edad (mediana, rango) | 10 (2 meses - 6,4 años) | 6 (1 meses-3,6 años) | 14 (3 meses-7,4 años) | 0,04 |
| Comorbilidades | | | | |
| Enfermedad cardiaca | 175 (41,9%) | 31 (27,93%) | 144 (46,91%) | <0,001 |
| Enfermedad respiratoria | 62 (14,83%) | 20 (18%) | 42 (13,68%) | 0,27 |
| Enfermedad neurológica | 48 (11,5%) | 20 (18%) | 28 (9,12%) | 0,012 |
| Enfermedad digestiva | 26 (6,2%) | 11 (9,9%) | 15 (4,89%) | 0,06 |
| Enfermedad metabólica | 37 (8,85%) | 10 (9%) | 27 (8,8%) | 0,95 |
| Enfermedad hemato-oncológica | 9 (2,15%) | 4 (3,6%) | 5 (1,63%) | 0,22 |
| Enfermedad renal | 15 (3,6%) | 6 (5,4%) | 9 (2,9%) | 0,23 |
| Enfermedad genética | 39 (9,3%) | 13 (11,5%) | 26 (8,5%) | 0,352 |
| PRISM | 0 (0-4) | 2 (0-6) | 0 (0-4) | 0,002 |
| Motivo de ingreso | | | | |
| Cirugía cardiaca | 101 (24,16%) | 14 (12,61%) | 87 (28,34%) | 0,001 |
| Insuficiencia respiratoria aguda | 158 (37,8%) | 49 (44,14%) | 109 (35,5%) | 0,153 |
| Días soporte inotrópico | 1 (1-4) | 4,5 (2-19,5) | 1 (1-2) | <0,001 |
| ECMO | 13 (3,1%) | 9 (8,1%) | 4 (1,3%) | <0,001 |
| VM | 175 (41,87%) | 50 (45%) | 125 (40,72%) | 0,43 |
| Días VM (mediana, rango) | 1 (1-6) | 8 (3-26) | 1 (1-2) | <0,001 |
| CVC | 198 (47,36%) | 62 (54,8%) | 136 (44,6%) | 0,062 |
| Días CVC | 2 (1-8) | 7 (2-16) | 1,5 (1-4) | <0,001 |
| CA | 154 (36,9%) | 40 (36%) | 114 (37,25%) | 0,82 |
| Días CA | 2 (1-6) | 8,5 (3-20) | 1 (1-2) | <0,001 |
| SV | 174 (41,6%) | 49 (43,3%) | 125 (40,9%) | 0,661 |
| Días SV | 1 (1-5) | 7 (2-17) | 1 (-2) | <0,001 |
| Fiebre | 190 (45,5%) | 93 (83,78%) | 97 (31,6%) | <0,001 |
| SIRS | 92 (22%) | 51 (46%) | 41 (13,36%) | <0,001 |

| | | | | |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------|
| PCR inicio ATB | 1,45 (0,14-5,69) | 4,6 (1,41-10,6) | 0,5 (0,006-2,8) | <0,001 |
| PCR 24 horas | 4,8 (3,17-10,12) | 10,7 (4,7-21,24) | 4,20 (2,70-6) | <0,001 |
| PCT inicio ATB | 0,38 (0,1-1,91) | 1,05 (0,21-8,72) | 0,18 (0,09-1,17) | 0,001 |
| PCT 24 horas | 1,44 (0,42-5,08) | 2,47 (0,73-22,36) | 1,11 (0,36-3,97) | 0,004 |
| Leucocitos inicio ATB | 11.750 (8.300-17.700) | 11.900 (7.200-18.000) | 11.600 (8.500-17.200) | 0,53 |
| Leucocitos 24 horas | 11.350 (8.700-16.100) | 12.950 (7.300-18.500) | 11.150 (8.800-145.000) | 0,21 |
| Mortalidad | 19 (4,5%) | 12 (10,6%) | 7 (2,3%) | <0,001 |
| Tiempo de ingreso en UCIP | 2 (1-5) | 4 (2-14) | 2 (1-4) | <0,001 |

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

2. Factores predictores de infección bacteriana

En el análisis multivariante, la presencia de una enfermedad neurológica, la presencia de una enfermedad oncológica, la fiebre, presentar un cuadro clínico compatible con bacteriemia / SIRS, datos de una infección localizada, la elevación de RFA y el valor de la PCR inicial se asociaron con presentar una infección bacteriana de forma estadísticamente significativa. La enfermedad cardíaca y la edad resultaron factores protectores (tabla 40).

Tabla 40. Factores predictores de infección bacteriana

| Variable | Análisis univariante | | | Análisis multivariable | | |
|-------------------------|----------------------|-------------|------------------|------------------------|------------|------------------|
| | OR | IC95% | p-value | OR | IC95% | p-value |
| Edad | 0,995 | 0,991-0,99 | 0,013 | 0,99 | 0,98-0,99 | 0,026 |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Prematuridad | 1,27 | 0,7-2,3 | 0,440 | | | |
| Enfermedad cardiaca | 0,43 | 0,27-0,7 | 0,001 | 0,4 | 0,27-0,71 | <0,001 |
| Enfermedad respiratoria | 1,47 | 0,825-2,6 | 0,191 | | | |
| Enfermedad neurológica | 2,18 | 1,17-4,07 | 0,013 | 2,7 | 1,25-6,15 | 0,013 |
| Enfermedad oncológica | 3,47 | 0,916-13,17 | 0,067 | 4,7 | 1,15-20,7 | 0,03 |
| Enfermedad digestiva | 2,085 | 0,93-4,7 | 0,075 | 1,6 | 0,66-3,7 | 0,28 |
| Enfermedad renal | 1,85 | 0,64-5,3 | 0,256 | | | |
| Enfermedad metabólica | 1,16 | 0,55-2,42 | 0,699 | | | |
| Alteración genética | 1,4 | 0,69-2,82 | 0,354 | | | |
| PRISM | 1,08 | 1,03-1,12 | <0,001 | 1,05 | 1,001-1,12 | 0,05 |
| Fiebre | 11,18 | 6,39-19,56 | <0,001 | 5,9 | 3,2-11 | <0,001 |
| SIRS | 5,51 | 3,35-9,06 | <0,001 | 2,3 | 1,24-4,2 | 0,007 |
| Infección localizada | 19,95 | 11,4-34,9 | <0,001 | | | |
| Líquido orgánico | 19,8 | 6,66-58,7 | <0,001 | | | |
| FR infección | 2,9 | 1,18-7,27 | 0,020 | 1,2 | 0,3-4 | 0,82 |
| FR extrínsecos | | | | | | |
| ECMO | 6,68 | 2,01-22,1 | 0,002 | 1,7 | 0,27-10,9 | 0,09 |
| Tórax abierto | 5,7 | 1,75-18,2 | 0,004 | | | |
| Días soporte inotrópico | 1,12 | 1,06-1,18 | <0,001 | 1,02 | 0,89-1,14 | 0,17 |
| Días VM | 1,18 | 1,09-1,2 | <0,001 | 1,07 | 0,98-1,27 | 0,37 |
| Días CVC | 1,12 | 1,07-1,18 | <0,001 | 1,07 | 0,96-1,21 | 0,56 |
| Días CA | 1,076 | 1,03-1,12 | 0,001 | 0,97 | 0,8-1,04 | 0,98 |
| Días SV | 1,16 | 1,08-1,25 | <0,001 | 1,005 | 0,86-1,16 | 0,41 |
| Nutrición parenteral | 3,73 | 1,7-8,2 | 0,001 | 0,3 | 0,03-1,94 | 0,7 |

| | | | | | | |
|----------------------|------|-----------|------------------|--------|-----------|------------------|
| Elevación RFA | 9,7 | 5,95-16 | <0,001 | 5,4 | 3,1-9,5 | <0,001 |
| PCR inicial | 1,13 | 1,08-1,19 | <0,001 | 1,2 | 1,03-1,4 | 0,022 |
| PCR 24 horas | 1,14 | 1,08-1,21 | <0,001 | 1,0008 | 0,86-1,18 | 0,99 |
| PCT inicial | 1,01 | 0,99-1,03 | 0,084 | | | |
| PCT 24 horas | 1,05 | 1,01-1,08 | 0,004 | 1,06 | 0,99-1,15 | 0,15 |
| Leucocitos iniciales | 1,12 | 0,95-1,3 | 0,631 | | | |
| Leucocitos 24 horas | 0,99 | 0,92-1,1 | 0,079 | 1,0005 | 0,99-1 | 0,24 |

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

3. Factores predictores de infección nosocomial

Se realizó un análisis del subgrupo de pacientes que habían presentado una infección nosocomial. Este grupo de pacientes tenían de forma estadísticamente significativa menor edad ($p<0,001$), mayor PRISM al ingreso ($p<0,001$), más días de soporte inotrópico ($p<0,001$), más días de CVC ($p<0,001$), más días de CA ($p<0,001$), más días de VM ($p<0,001$), más días de SV ($p<0,001$) y mayor tiempo de ingreso en UCIP ($p<0,001$). También recibieron mayor asistencia con ECMO ($p<0,001$), presentaron fiebre ($p<0,001$), elevación de RFA ($p<0,001$), presencia de FR de infección bacteriana ($p<0,001$), elevación de la PCR ($p<0,001$) y la PCT ($p<0,005$) al inicio del cuadro de forma estadísticamente significativa. La mortalidad fue mayor el grupo de infección nosocomial de forma significativa ($p<0,001$) (tabla 41).

Tabla 41. Análisis comparativo grupo de pacientes con/sin infección asociado a la asistencia sanitaria

| | Total 418 | IRAS 67 | No IRAS 351 | p-value |
|------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------|------------------|
| Edad (mediana, rango) | 10 (2 meses -6,4 años) | 3 (1-8 meses) | 16 (3 meses-7,8 años) | 0,001 |
| Comorbilidades | | | | |
| Enfermedad cardiaca | 175 (41,87%) | 32 (48,48%) | 143 (40,63%) | 0,23 |
| Enfermedad respiratoria | 62 (14,83%) | 12 (18,18%) | 50 (14,20%) | 0,4 |
| Enfermedad neurológica | 48 (11,48%) | 10 (15,15%) | 38 (10,80%) | 0,31 |
| Enfermedad digestiva | 26 (6,22%) | 11 (16,67%) | 15 (4,26%) | <0,001 |
| Enfermedad metabólica | 37 (8,85%) | 7 (10,61%) | 30 (8,52%) | 0,58 |
| Enfermedad hemato-oncológica | 9 (2,15%) | 6 (9,09%) | 3 (0,85%) | <0,001 |
| Enfermedad renal | 15 (3,6%) | 3 (4,5%) | 12 (3,4%) | 0,65 |
| Enfermedad genética | 39 (9,3%) | 8 (11,9%) | 31 (8,8%) | 0,423 |
| PRISM | 0 (0-4) | 5 (0-9) | 0 (0-4) | <0,001 |
| Motivo de ingreso | | | | |
| Cirugía cardiaca | 101 (24,16%) | 17 (25,76%) | 84 (23,86%) | 0,801 |
| Insuficiencia respiratoria | 158 (37,8%) | 22 (33,3%) | 136 (38,64%) | 0,361 |
| Días soporte inotrópico | 1 (1-4) | 7 (2-2) | 1 (1-2) | <0,001 |
| ECMO | 13 (3,11%) | 9 (13,64%) | 4 (1,14%) | <0,001 |
| VM | 175 (41,87%) | 49 (74,24%) | 126 (35,80%) | <0,001 |
| Días VM (mediana, rango) | 1 (1-) | 9 (3-28) | 1 (1-2) | <0,001 |
| CVC | 198 (47,37%) | 51 (77,27%) | 147 (41,76%) | <0,001 |
| Días CVC | 2 (1-8) | 11 (5-25) | 2 (1-4) | <0,001 |
| CA | 154 (36,93%) | 37 (56,06%) | 117 (33,33%) | <0,001 |
| Días CA | 2 (1-6) | 13 (6-25) | 1 (1-2) | <0,001 |
| SV | 174 (41,63%) | 44 (66,67%) | 130 (36,93%) | <0,001 |
| Días SV | 1 (1-5) | 8,5 (4,5-23) | 1 (1-2) | <0,001 |
| Fiebre | 190 (45,45%) | 50 (75,76%) | 140 (39,77%) | <0,001 |

| | | | | |
|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| SIRS | 92 (22%) | 20 (30,3%) | 72 (20,45%) | 0,076 |
| FR infección | 20 (4,78%) | 10 (15,15%) | 10 (2,84%) | <0,001 |
| Elevación RFA | 129 (30,8%) | 46 (69,7%) | 83 (23,58%) | <0,001 |
| PCR inicio ATB | 1,45 (0,14-5,69) | 4,69 (1,44-10) | 0,90 (0,08-4,5) | <0,001 |
| PCR 24 horas | 4,80 (3,17-10,12) | 5,00 (4,40-12,5) | 4,6 (2,9-8,7) | 0,11 |
| PCT inicio ATB | 0,38 (0,10-1,91) | 0,90 (0,22-3,38) | 0,29 (0,09-1,67) | 0,005 |
| PCT 24 horas | 1,44 (0,42-5,08) | 1,34 (0,40-5,08) | 1,59 (0,44-5,70) | 0,68 |
| Leucocitos inicio ATB | 11750 (8300-17700) | 11700(7200-18800) | 11800 (8400-17200) | 0,71 |
| Leucocitos 24 horas | 10700 (3600-16100) | 11350 (8700 - 16100) | 11800 (8900 - 16100) | 0,10 |
| Mortalidad | 19 (4,5%) | 10 (15,15%) | 9 (2,56%) | <0,001 |
| Tiempo de ingreso UCIP | 2 (1-5) | 9 (4-32) | 3 (1-3) | <0,001 |

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

Se realizó un análisis de regresión logística para identificar factores predictores de infección nosocomial. En el análisis multivariante la presencia de una enfermedad digestiva, la prematuridad, el valor del PRISM al ingreso, la fiebre al inicio del cuadro, la elevación de RFA, el valor de PCR inicial, presentar factores de riesgo, los días de ventilación mecánica y los días de CVC se asociaron con presentar una infección relacionada con la asistencia sanitaria (tabla 42). La edad resultó un factor protector.

Tabla 42. Factores predictores de infección nosocomial

| Variable | Análisis univariante | | | Análisis multivariable | | |
|----------------------------|----------------------|------------------|-------------------|------------------------|------------------|--------------|
| | OR | IC95% | p-value | OR | IC95% | p-value |
| Edad | 0,98 | 0,98-0,99 | <0,001 | 0,99 | 0,98-0,99 | 0,01 |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Prematuridad | 2,35 | 1,2-4,44 | 0,009 | 2,48 | 1,2-5 | 0,012 |
| Enfermedad cardíaca | 1,32 | 0,78-2,24 | 0,287 | | | |
| Enfermedad respiratoria | 1,31 | 0,63-2,55 | 0,44 | | | |
| Enfermedad NRL | 1,44 | 0,65-2,96 | 0,337 | | | |
| Enfermedad oncológica | 11,63 | 2,83-47,7 | 0,001 | | | |
| Enfermedad digestiva | 4,49 | 1,96-10,29 | p<0,001 | 6,62 | 2,26-19,3 | 0,001 |
| Enfermedad renal | 1,32 | 0,29-4,31 | 0,67 | | | |
| Enfermedad MTB | 1,24 | 0,48-2,82 | 0,616 | | | |
| Enfermedad genética | 1,39 | 0,57-3 | 0,425 | | | |
| PRISM | 1,11 | 1,06-1,16 | <0,001 | 1,11 | 1,06-1,2 | <0,001 |
| Fiebre | 4,73 | 2,59-8,64 | <0,001 | 4,9 | 2,34-10,31 | <0,001 |
| SIRS | 1,69 | 0,94-3,03 | 0,079 | 0,7 | 0,32-1,45 | 0,324 |
| Líquido orgánico | 3,51 | 1,53-8,07 | 0,003 | 1,5 | 0,57-4,05 | 0,380 |
| Infección localizada | 2,33 | 1,33-4,08 | 0,003 | 1,4 | 0,7-2,7 | 0,327 |
| FR de infección bacteriana | 6,1 | 2,43-15,3 | <0,001 | 4,5 | 1,5-14,23 | 0,006 |
| <u>FR extrínsecos</u> | | | | | | |
| ECMO | 13,73 | 4,09-46,09 | <0,001 | 1,44 | 0,2-10,5 | 0,7145 |
| TA | 7,7 | 2,47-25,3 | <0,001 | 0,4 | 0,02-2,7 | 0,428 |
| Días de soporte inotrópico | 1,29 | 1,15-1,45 | <0,001 | 1,2 | 0,9-1,5 | 0,157 |
| Días VM | 1,31 | 1,17-1,46 | <0,001 | 1,2 | 1,14-1,49 | <0,001 |
| Días CVC | 1,25 | 1,16-1,35 | <0,001 | 1,2 | 1,13-1,3 | <0,001 |
| Días CA | 1,33 | 1,2-1,48 | <0,001 | 0,85 | 0,65-1,04 | 0,293 |
| Días SV | 1,49 | 1,29-1,72 | <0,001 | 1,2 | 0,98-1,63 | 0,102 |
| Nutrición parenteral | 13,9 | 6-34,2 | <0,001 | 27,5 | 4,3-540 | 0,003 |
| Elevación RFA | 7,45 | 4,17-13,3 | <0,001 | 3,75 | 1,94-7,24 | <0,001 |
| PCR inicial | 1,06 | 1,02-1,1 | 0,002 | 1,05 | 1,05-1,1 | 0,027 |
| PCR 24 horas | 1,01 | 0,97-1,06 | 0,465 | | | |
| PCT inicial | 0,9991 | 0,99-1,005 | 0,99 | | | |

| | | | | | | |
|--------------------------|------|------------|-------|--|--|--|
| PCT 24 horas | 0,98 | 0,95-1,01 | 0,450 | | | |
| Valor leucocitos inicial | 0,99 | 0,99-1 | 0,452 | | | |
| Leucocitos 24 horas | 0,99 | 0,99-1,005 | 0,065 | | | |

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FR: factores de riesgo; VM: ventilación mecánica; CVC: catéter venoso central; CA: catéter arterial; SV: sonda vesical; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina

V. VALORACIÓN DE LOS RFA EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN BACTERIANA

1. PCR

El valor medio de PCR inicial en la población estudiada fue de 4,5 (DS 6,9), con una mediana de 1,45 (rango intercuartílico 0,14-5,69). Al comparar los valores de PCR en el grupo con infección bacteriana y aquellos sin infección, el valor de PCR inicial y la determinación a las 24 horas fue mayor de forma estadísticamente significativa en el grupo con infección (tabla 43). Las figuras 23, 24 y 25 muestran los valores de PCR inicial, a las 24 horas y al 4º día en ambos grupos.

Tabla 43. Valores de PCR en el grupo con infección bacteriana / grupo sin infección

| | Infección bacteriana | | | | No infección bacteriana | | | | p-value |
|--------------------------|----------------------|----------|-------|-----|-------------------------|----------|-------|------|------------------|
| | Mediana | Rango | Media | DS | Mediana | Rango | Media | DS | |
| PCR 1^a | 4,6 | 1,4-10,6 | 7,9 | 8,6 | 0,5 | 0,06-2,8 | 2,5 | 4,7 | <0,001 |
| PCR 2^b | 10,7 | 4,7-21,2 | 12,8 | 9,6 | 4,2 | 2,7-6 | 5,4 | 5,1 | <0,001 |
| PCR 3^c | 4,55 | 2,12-7,4 | 6,2 | 6,6 | 2,15 | 1,3-5,6 | 3,97 | 3,93 | 0,074 |

^aMedición de PCR en el momento de sospecha de infección

^bMedición de PCR a las 24 horas de la primera determinación

^cMedición de PCR a las 72-96 horas de la primera determinación

Figura 22. Determinación 1 PCR grupo infección bacteriana / no infección

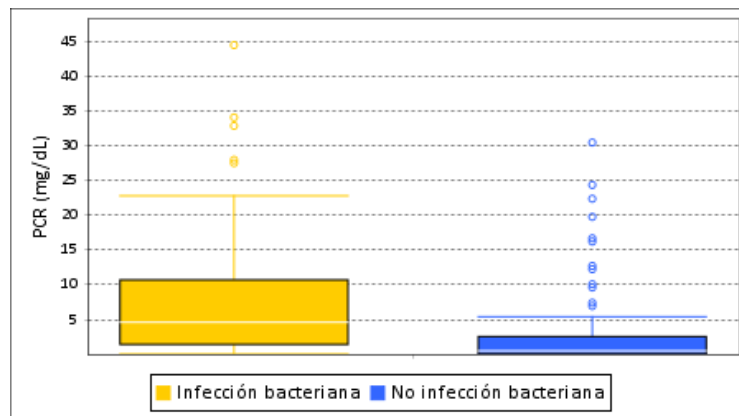


Figura 23. Determinación 2 PCR grupo infección bacteriana / no infección

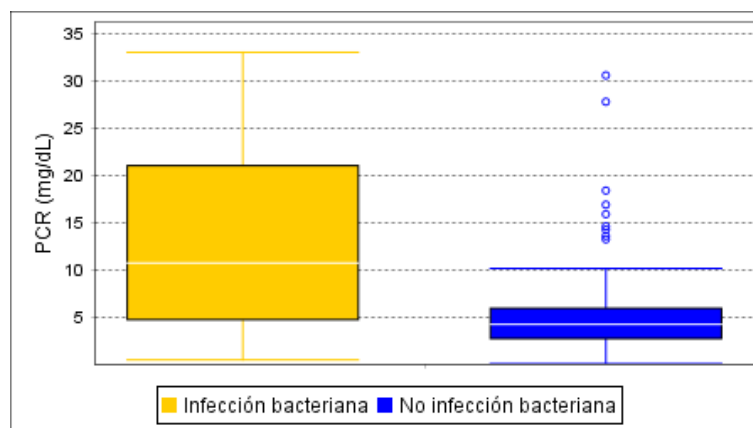
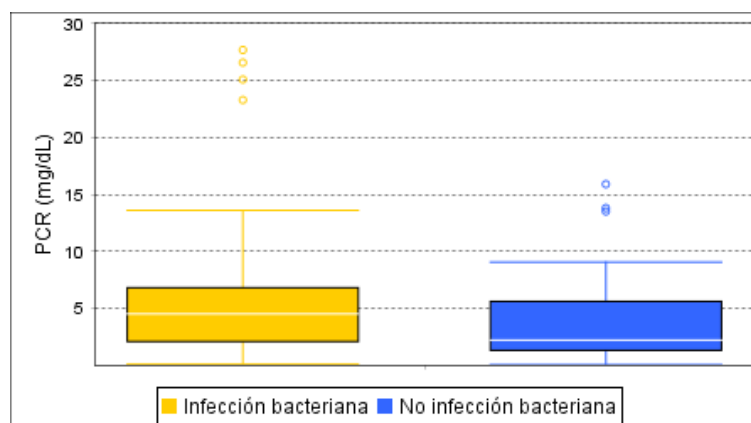


Figura 22. Determinación 3 PCR grupo infección bacteriana / no infección



Mediante una curva ROC se estudió cuáles eran los puntos con mayor sensibilidad y especificidad para detectar infección bacteriana en las 3 mediciones realizadas (figuras 25, 26 y 27). En la primera determinación analítica ante la sospecha de infección, con el método de Youden, para valores de PCR > 0,6 mg/dL la sensibilidad fue del 92%, aunque con una especificidad baja del 54% (tabla 44).

Tabla 44. Exactitud de la PCR en la detección de infección bacteriana y puntos de corte

| | Punto corte (mg/dL) | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) | AUC | LR + | LR- | J de Youden |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|------|-------------|
| PCR 1^a | 0,6 | 0,92 (0,85-0,96) | 0,54 (0,44-0,59) | 0,71 (0,55-0,83) | 0,84 (0,81-0,86) | 0,77 (0,64-0,87) | 1,98 | 0,15 | 0,456 |
| PCR 2^b | 7,5 | 0,61 (0,48-0,76) | 0,82 (0,7-0,87) | 0,53 (0,42-0,64) | 0,85 (0,8-0,89) | 0,75 (0,65-0,87) | 3,1 | 0,5 | 0,42 |
| PCR 3^c | 4,4 | 0,54 (0,41-0,70) | 0,74 (0,44-0,85) | 0,37 (0,29-0,46) | 0,84 (0,75-0,9) | 0,61 (0,58-0,8) | 1,7 | 0,7 | 0,28 |

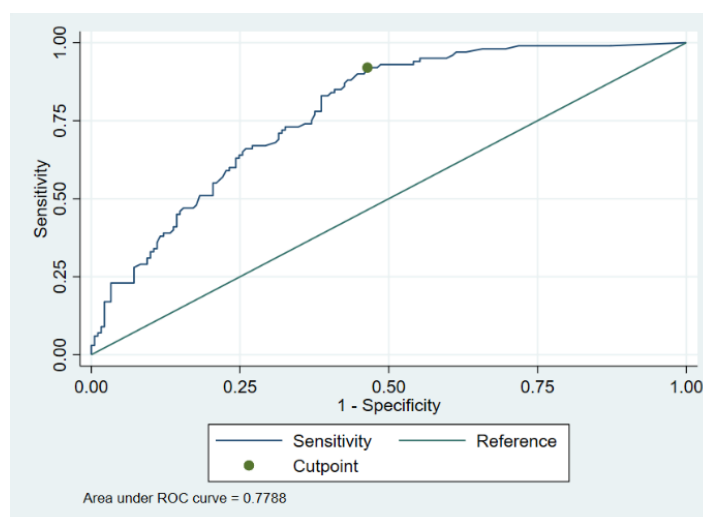
S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: área bajo la curva; LR+: likelihood ratio positiva; LR-: likelihood ratio negativa.

^aMedición de PCR en el momento de sospecha de infección

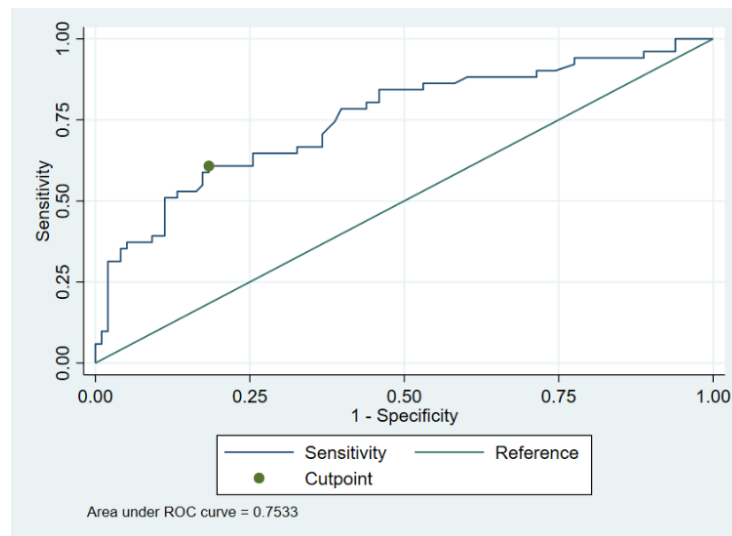
^bMedición de PCR a las 24 horas de la primera determinación

^cMedición de PCR a las 72-96 horas de la primera determinación

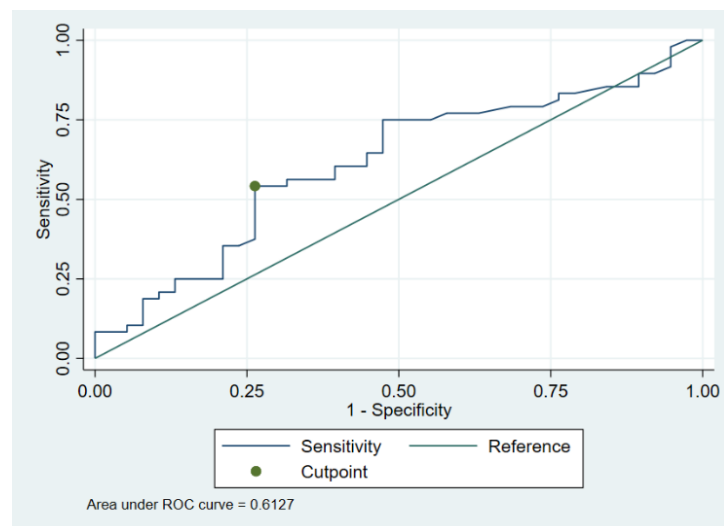
Figura 23. Curva ROC valor PCR inicial



Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Figura 24. Curva ROC. Medición PCR a las 24 horas

Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Figura 25. Curva ROC. Medición PCR 72-96 horas

Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

2. PCT

La mediana del valor de la PCT inicial en la población estudiada fue de 0,38 ng/mL (rango 0,1-1,9) con una media de 9,18 ng/mL (DS de 53,4). Al comparar los valores entre el grupo de pacientes que presentó infección bacteriana y el que no, la PCT inicial y a las 24 horas fue mayor de forma estadísticamente significativa en el grupo de infección ($p < 0,001$; $p = 0,004$), sin encontrar diferencias en la 3ª determinación (tabla 45). Las figuras 29, 29 y 30 muestran los valores de PCT inicial, a las 24 horas y al 72-96 horas en ambos grupos.

Tabla 45. Valores de PCT grupo infección bacteriana / grupo no infección bacteriana

| | Infección bacteriana | | | | No infección bacteriana | | | | p-value |
|--------------------|----------------------|------------|-------|-------|-------------------------|-----------|-------|-------|------------------|
| | Mediana | Rango | Media | DS | Mediana | Rango | Media | DS | |
| PCT inicial | 1,05 | 1,05-8,72 | 19,62 | 91,42 | 0,18 | 0,09-1,17 | 3,1 | 11,35 | <0,001 |
| PCT 24 h | 2,47 | 0,73-22,36 | 28,62 | 70,78 | 1,11 | 0,36-3,97 | 3,4 | 6,1 | 0,004 |
| PCT 72-96 h | 0,70 | 0,25-1,60 | 8,3 | 27,7 | 0,90 | 0,33-2,63 | 1,9 | 6,6 | 0,64 |

Figura 26. Valor PCT inicial grupo infección bacteriana / no infección

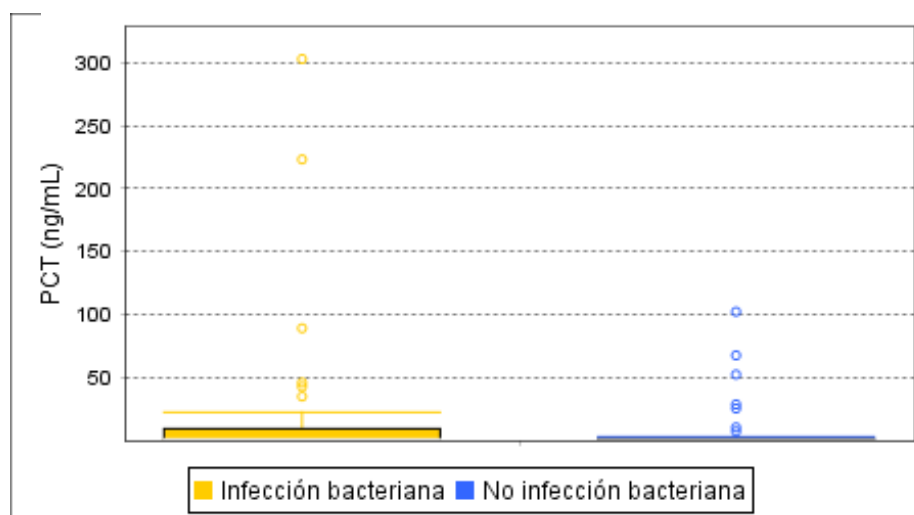


Figura 27. Valor PCT 24 horas grupo infección bacteriana / no infección

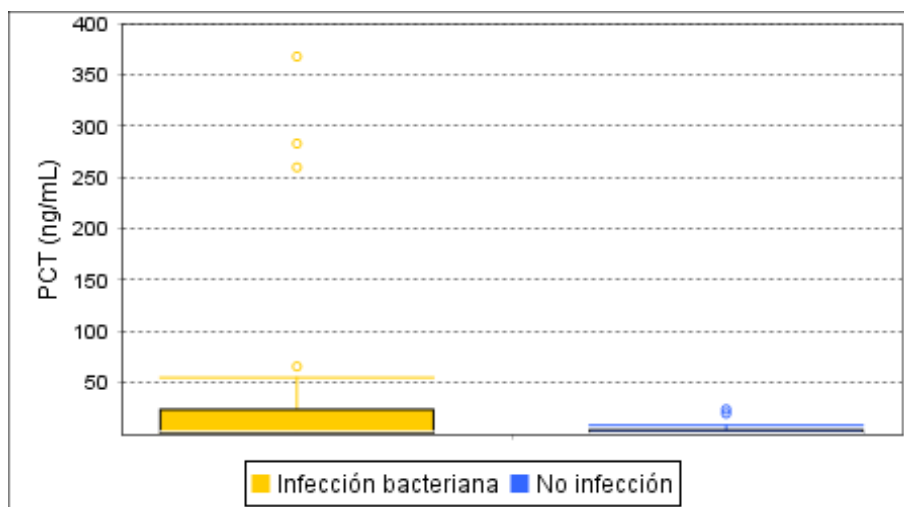
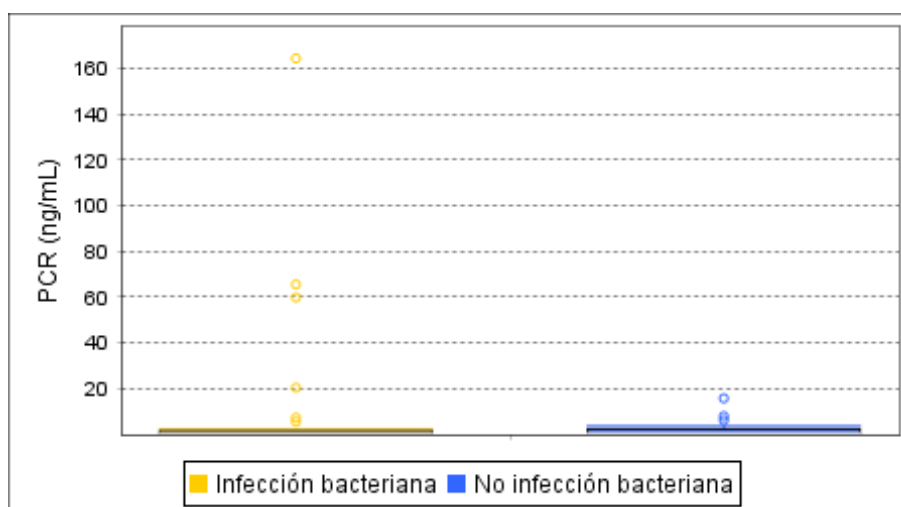


Figura 28. Valor PCT 72-96 horas grupo infección bacteriana / no infección



Los valores predictivos para el diagnóstico de infección de la PCT se resumen en la tabla 46. Las figuras 31, 32 y 33 muestran las curvas ROC para las 3 determinaciones realizadas.

Tabla 46. Exactitud de la PCT en la detección de infección bacteriana y puntos de corte

| | Punto corte (ng/mL) | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) | AUC | LR + | LR- | J de Youden |
|--------------------|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------|------|----------------|
| PCT 1 ^a | 0,77 | 60 (0,45- 0,65) | 73 (0,68- 0,83) | 0,45 (0,36- 0,54) | 0,82 (0,78- 0,85) | 0,7 (0,63- 0,77) | 2,17 | 0,57 | 0,317 |
| PCT 2 ^b | 7,4 | 67 (0,48- 0,83) | 0,72 (0,62- 0,8) | 0,47 (0,37- 0,56) | 0,86 (0,78- 0,91) | 0,65 (0,55- 0,75) | 3,6 | 0,65 | 0,304 |
| PCT 3 ^c | 1,4 | 0,73 (0,6- 0,82) | 0,41 (0,27- 0,55) | 0,2 (0,13- 0,3) | 0,66 (0,55- 0,75) | 0,47 (0,37- 0,63) | 1,12 | 0,5 | 0,097 |

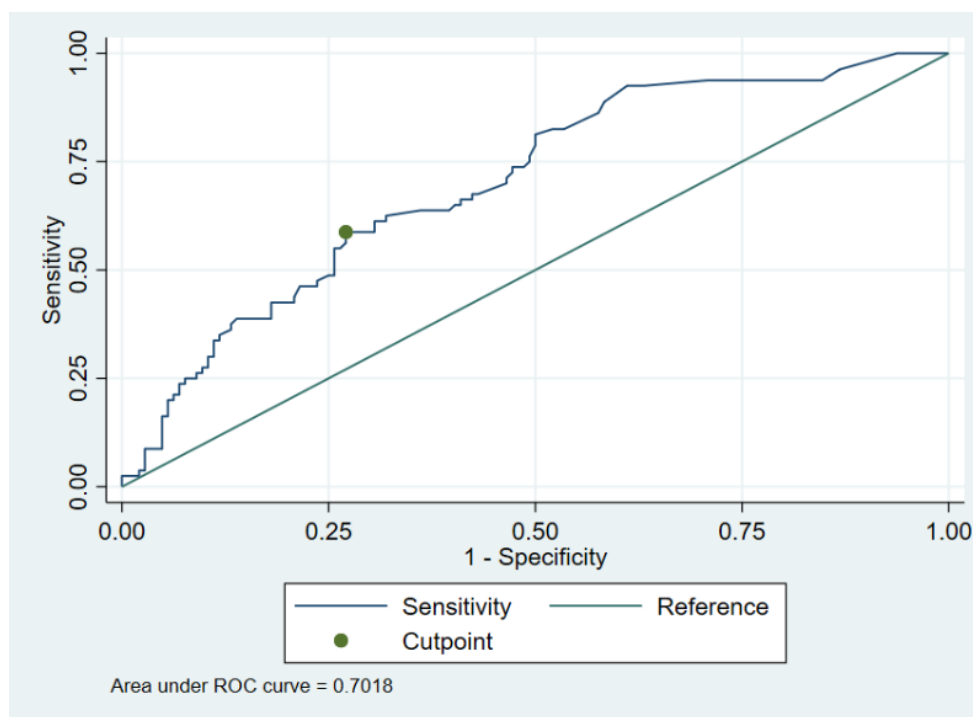
S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: área bajo la curva; LR+: likelihood ratio positiva; LR-: likelihood ratio negativa.

^aMedición de PCT en el momento de sospecha de infección

^bMedición de PCT a las 24 horas de la primera determinación

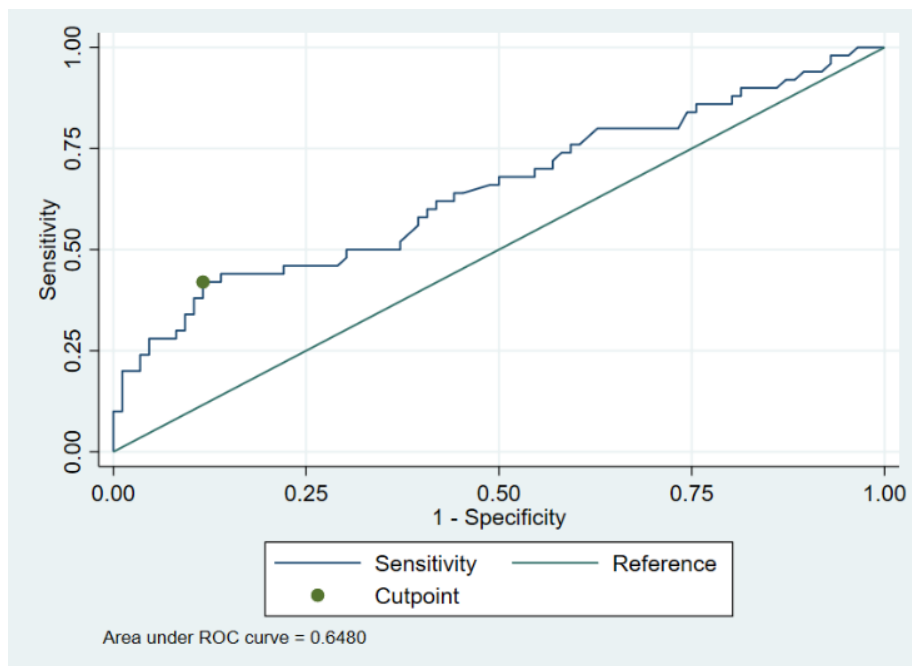
^cMedición de PCT a las 72-96 horas de la primera determinación

Figura 29. Curva ROC medición de PCT inicial



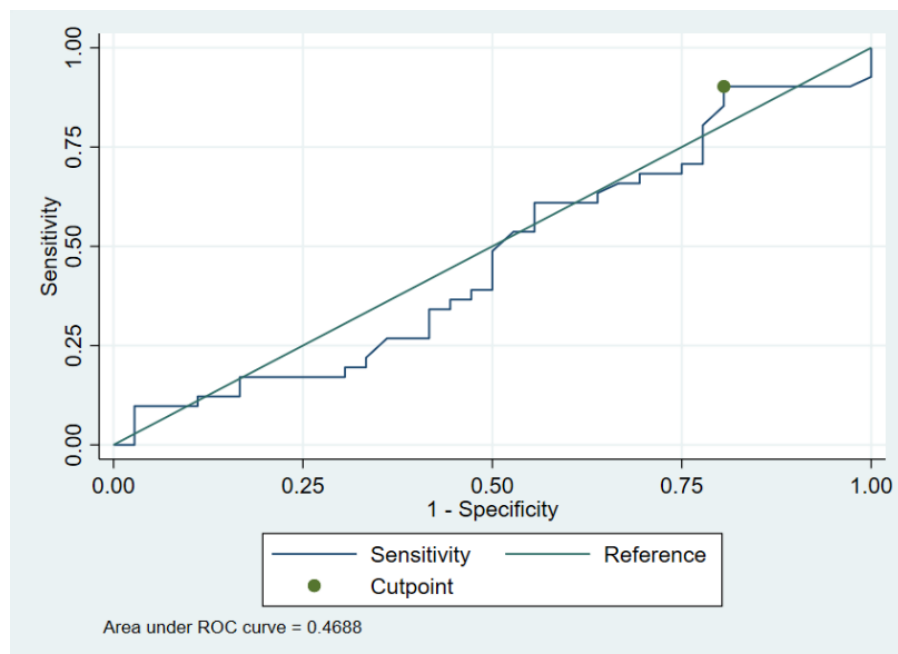
Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación
y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Figura 30. Curva ROC valor PCT a las 24 horas



Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Figura 31. Curva ROC PCT a las 72-96 horas



Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

3. Recuento leucocitario

La media de leucocitos de la población estudiada fue de 13.000 (DS de 6.800), con una media de 11.750 (rango intercuartílico 8.300-17.700). Al comparar el grupo con infección bacteriana y sin infección bacteriana, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la determinación del 4º día (tabla 47) (figura 34).

Tabla 47. Análisis comparativo valor de leucocitos grupo con infección / sin infección

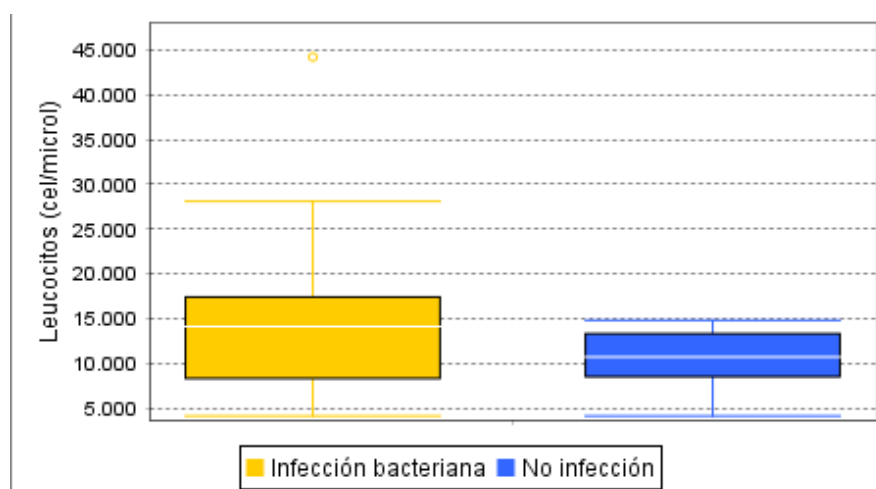
| | Infección bacteriana | | | | No infección bacteriana | | | | p-value |
|--------------------|----------------------|------------|-------|-------|-------------------------|------------|-------|------|-------------|
| | Mediana | Rango | Media | DS | Mediana | Rango | Media | DS | |
| Leucocitos1 | 11900 | 7200-18000 | 12700 | 8000 | 11600 | 8500-17200 | 13200 | 6200 | 0,53 |
| Leucocitos2 | 12950 | 7300-18500 | 14500 | 10400 | 11150 | 8800-14500 | 11800 | 4700 | 0,21 |
| Leucocitos3 | 14200 | 8750-17500 | 14500 | 8500 | 10500 | 8200-13300 | 10600 | 3200 | 0,03 |

^aMedición de leucocitos en el momento de sospecha de infección

^bMedición de leucocitos a las 24 horas de la primera determinación

^cMedición de leucocitos a las 72-96 horas de la primera determinación

Figura 32. Valor de leucocitos a las 72-96 horas grupo infección bacteriana / no infección



Los valores de sensibilidad fueron bajos en las 3 determinaciones, con una especificidad calculada mejor, sobre todo en la determinación realizada a las 72-96 horas. El área bajo la curva calculada en la primera y segunda determinación incluía el valor 0,5, por lo que no se puede determinar un punto adecuado de corte que tenga un valor clínico, presentando un AUC mejor en la 3ª determinación (tabla 48) (figuras 35, 36, 37).

Tabla 48. Exactitud del valor de leucocitos en la detección de infección bacteriana y puntos de corte

| | Punto corte | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) | AUC | LR + | LR- | J de Youden |
|---------------------------|-------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|------|-------------|
| Leucocitos 1 ^a | 17.950 | 38 (0,25-0,52) | 78 (0,65-0,8) | 0,3 (0,23-0,39) | 0,75 (0,7-0,79) | 0,47 (0,24-0,61) | 1,25 | 0,93 | 0,054 |
| Leucocitos 2 ^b | 15.350 | 44 (0,37-0,75) | 82 (0,63-0,85) | 0,44 (0,32-0,56) | 0,82 (0,75-0,88) | 0,57 (0,37-0,69) | 2,4 | 0,7 | 0,273 |
| Leucocitos 3 ^c | 15.000 | 44 (0,39-0,71) | 96 (0,76-1) | 0,42 (0,33-0,51) | 0,95 (0,78-0,98) | 0,67 (0,4-0,67) | 10,7 | 0,5 | 0,438 |

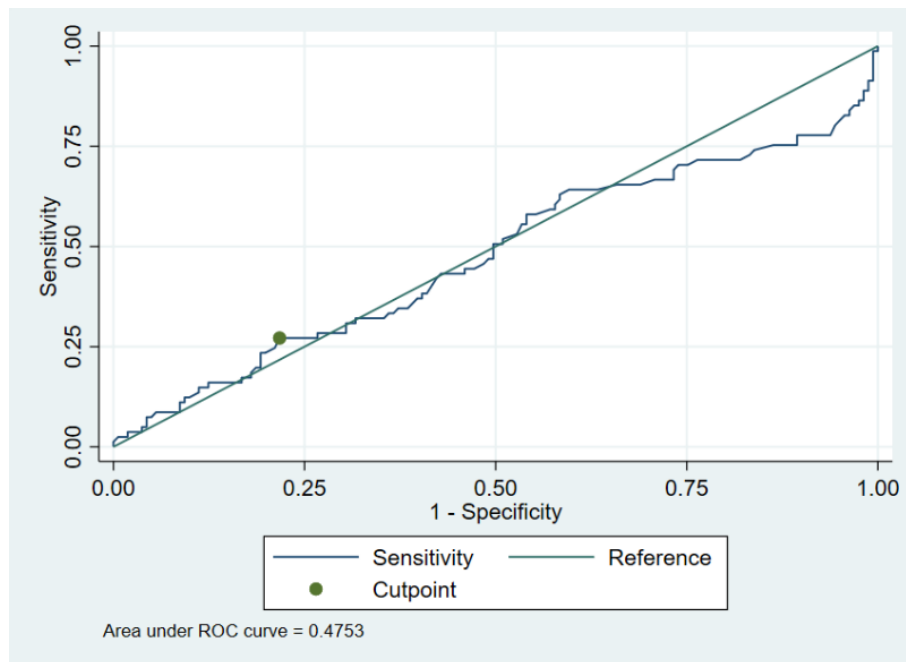
S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; AUC: área bajo la curva; LR+: likelihood ratio positiva; LR-: likelihood ratio negativa.

^aMedición de leucocitos en el momento de sospecha de infección

^bMedición de leucocitos a las 24 horas de la primera determinación

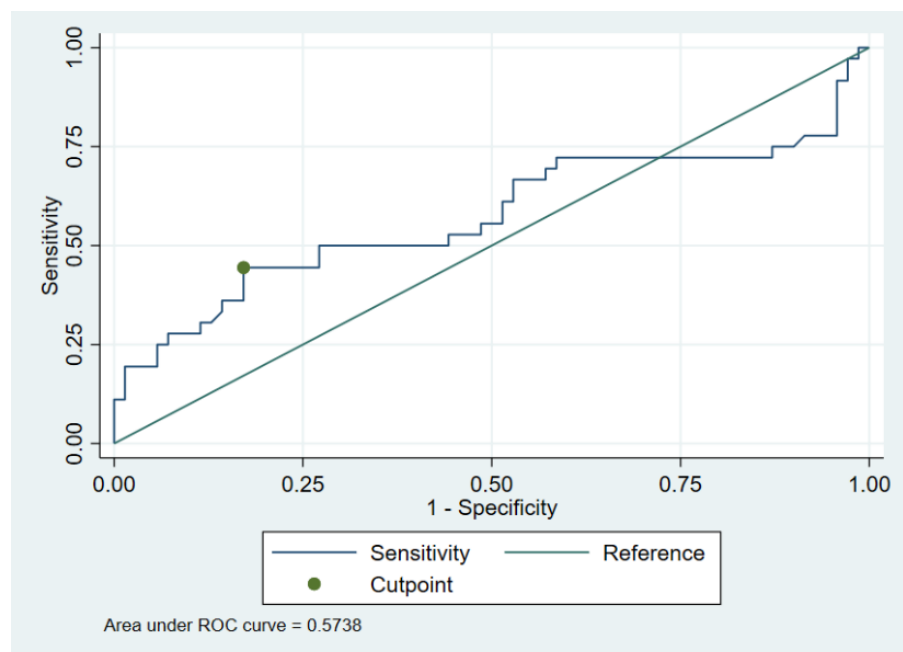
^cMedición de leucocitos a las 72-96 horas de la primera determinación

Figura 33. Curva ROC determinación 1 leucocitos



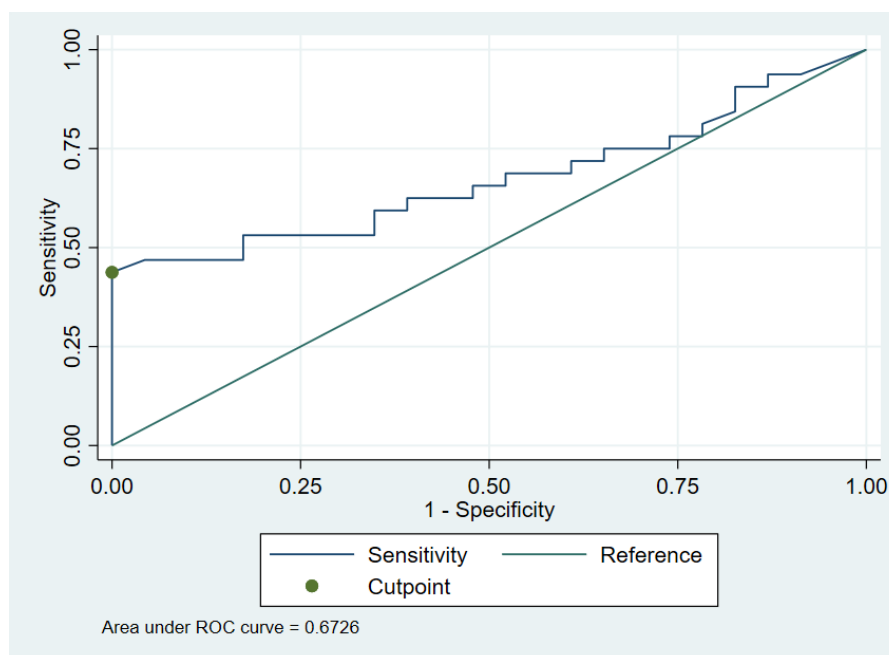
Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Figura 34. Curva ROC determinación 2 leucocitos



Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

Figura 35. Curva ROC determinación 3 leucocitos



Gráfica cedida por Cristina Martín-Arriscado Arroba. Unidad de Investigación y Soporte Científico del Hospital Universitario 12 de Octubre

4. Rendimiento diagnóstico de la PCR y la PCT en la detección de sepsis

A continuación, se analizó la capacidad de detección de sepsis de la PCR y la PCT frente los pacientes con sospecha de infección bacteriana, en la determinación inicial. Para la PCR, la sensibilidad calculada fue de 72% y la especificidad de 80%, con un punto de corte de 5,7 mg/dL. Para la PCT, para un punto de corte de 2,95 ng/mL, la sensibilidad fue de 82% y la especificidad de 87% (tabla 49). Las curvas ROC de ambos biomarcadores se expresa en las figuras 38, 39).

Tabla 49. Exactitud de los valores de PCR y PCT en la detección de sepsis

| | Punto corte | S (IC 95%) | E (IC 95%) | VPP (IC 95%) | VPN (IC 95%) | AUC | LR + | LR- | J de Youden |
|-----|-------------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|------|-------------|
| PCR | 5,7 mg/dL | 0,72 (0,61-0,85) | 0,8 (0,75-0,86) | 0,60 (0,42-0,76) | 0,79 (0,76-0,81) | 0,74 (0,65-0,84) | 3,6 | 0,35 | 0,52 |
| PCT | 2,95 ng/mL | 0,82 (0,74-0,92) | 0,87 (0,8-0,98) | 0,77 (0,58-0,89) | 0,84 (0,8-0,88) | 0,9 (0,85-0,93) | 6,3 | 0,2 | 0,69 |

Figura 36. Curva ROC PCR detección sepsis

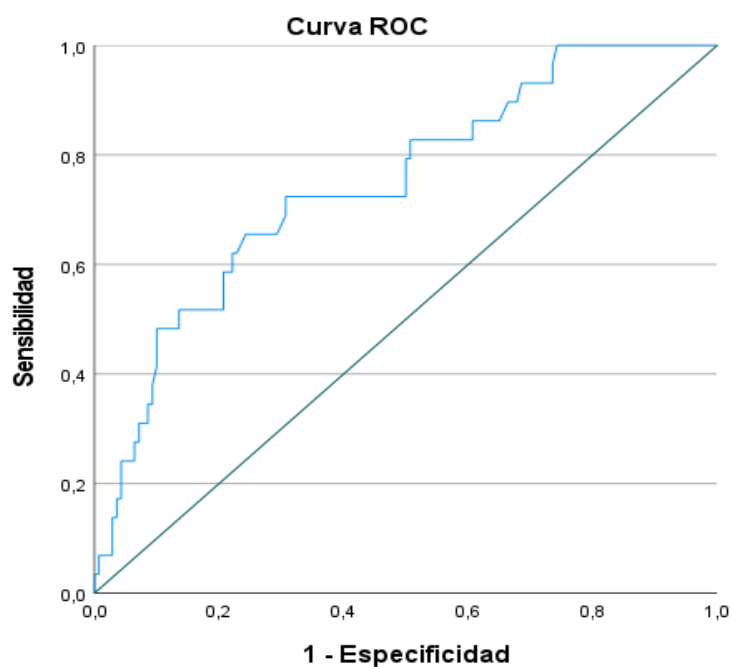
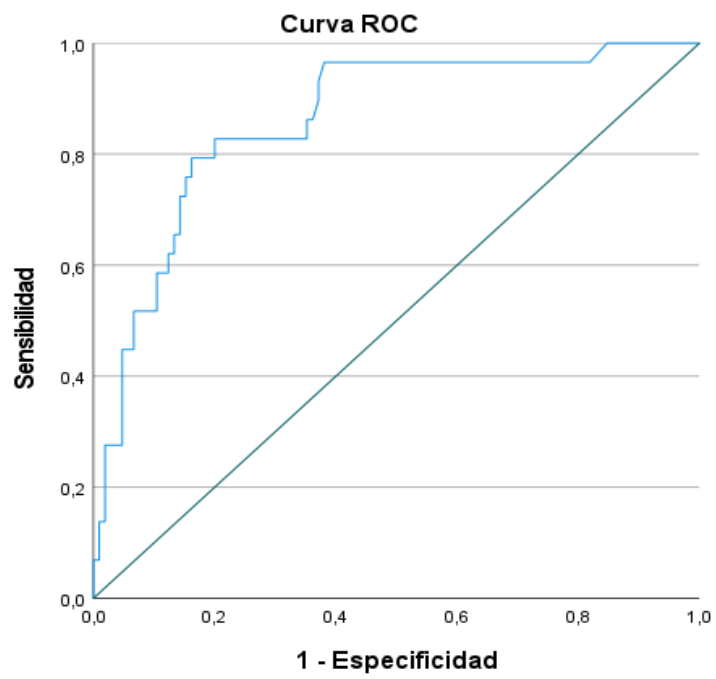


Figura 37. Curva ROC PCT detección sepsis



IX. DISCUSIÓN

Es una práctica frecuente el iniciar antibióticos en los pacientes con sospecha de infección que requieren ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. Este estudio es el primer trabajo realizado en pediatría a nivel clínico que intenta determinar qué factores influyen en el inicio y el mantenimiento del antibiótico, y ver si existe correlación con los factores de riesgo de infección bacteriana en dicha población.

1. Análisis descriptivo de la serie

La verdadera incidencia de las infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos es difícil de estimar, debido a la subjetividad que presentan los criterios diagnósticos y el componente subjetivo por parte de los profesionales que realizan el diagnóstico de infección. Los resultados del estudio muestran la variedad de patología infecciosa que encontramos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de un hospital terciario, y muestra de forma detallada los microorganismos responsables y los factores de riesgo de infección.

1.1. Infección adquirida en la comunidad

En nuestra serie el 16,3% de los pacientes fueron diagnosticados de una infección adquirida en la comunidad de etiología bacteriana, siendo las 3 infecciones más frecuentes la infección respiratoria, seguida de la sepsis y la meningitis. Estos resultados son similares a otras series publicadas, en las que se estima una incidencia de infección variable entre 12-20% (269) (7) (3).

En el año 2018 se publicaron los resultados del estudio EUCLIDS (*The European Union Childhood Life-threatening Infectious Disease Study*) (101), el estudio prospectivo más amplio realizado hasta el momento en Europa sobre la hospitalización en pediatría en contexto de una infección grave o sepsis. Encontraron que las 3 infecciones más frecuentes eran la neumonía (18%), la infección del SNC (16,5%) y la sepsis (15%), superponible a nuestros resultados. Además, detectaron el germen responsable de la infección en aproximadamente la mitad de los niños, siendo la frecuencia similar para *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* y el *S. pyogenes* (101). Estos hallazgos son similares a los de nuestra serie, en la que se obtuvo una detección microbiológica en el 57% de los pacientes, siendo los aislamientos bacterianos más frecuentes *N. meningitidis*, seguida de *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *S. pyogenes*. Estos hallazgos ponen de manifiesto que pese a la disminución de la prevalencia de los gérmenes vacunables (*N. meningitidis* y *S. pneumoniae*) (112) (111), estos siguen siendo los gérmenes más frecuentes en la práctica clínica. En nuestro estudio, *N. meningitidis B* fue el serogrupo más frecuentemente

detectado, y no hubo ningún caso del serogrupo C, aunque si hubo infecciones por los serogrupos A y W.

En la Comunidad de Madrid, la vacunación para *Meningoco B* no está financiada, y la vacuna tetravalente (serogrupos A, C, W, Y) se incluyó en el calendario vacunal a la edad de 12 años en el año 2019, lo que explica que todavía se detecten estos gérmenes en nuestra población. Respecto a *S. pneumoniae*, la vacuna 13-valente, que fue retirada del calendario vacunal en 2012, se incluyó de nuevo en 2015. Una limitación de nuestro estudio fue que no se realizó de rutina el serotipo de *S. pneumoniae*, por lo que no se ha podido analizar si el serotipo responsable de los casos estaba incluido o no en la vacuna.

Los gérmenes comunicados en estudios de otras zonas geográficas son diferentes. En Asia, *Salmonella entérica typhi* es la bacteria más frecuentemente detectada en la población general, y *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son los más frecuentes en niños (270). En África, *S. pneumoniae* es el germen más aislado, seguido de *S. aureus* y *E. coli* (271). En estudios de prevalencia realizados en Estados Unidos, los gérmenes más detectados son *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*, y *E. coli* (272); y en Australia *N. meningitidis*, *S. aureus*, *Streptococcus grupo A*, *E. coli*, y *S. pneumoniae* son los gérmenes responsables de sepsis y shock séptico con mayor frecuencia (269).

Respecto al porcentaje de detección de gérmenes es similar al de otros estudios publicados en la última década, a pesar de la mejora en los métodos diagnósticos en los últimos años (106) (273) (269). En casi la mitad de los pacientes de nuestro estudio, al igual que ocurre en otras series publicadas, no se identificó el germen causante de la infección, por lo que las decisiones terapéuticas se basaron fundamentalmente en datos clínicos y de laboratorio. Este hecho pone de manifiesto la necesidad de mejoras en las técnicas de diagnóstico microbiológico.

Uno de los hallazgos de nuestro estudio es que el 24% de las bacterias detectadas en las infecciones adquiridas en la comunidad han sido gérmenes multirresistentes (MDR). La mayor parte de los gérmenes multirresistentes detectados son gérmenes relacionados con el ámbito sanitario, posiblemente justificado por la frecuencia de pacientes con enfermedades crónicas de base. En los últimos años se ha comunicado un aumento de las infecciones por gérmenes MDR en pacientes sanos, principalmente en aquellos con infecciones recurrentes o exposición previa a antibióticos (40). Un estudio multicéntrico realizado en España ha determinado una prevalencia de *S. aureus* en población pediátrica del 33% y de *S. aureus resistente a meticilina (SAMR)* del 1,4% (274); y en otro estudio previo se detectó que el 24% de los niños sanos de 8 a 16 meses estaban colonizados por *E. coli BLEE* (275). En nuestro estudio el grupo de pacientes con infecciones por gérmenes MDR tenía en su mayoría enfermedades crónicas. Detectamos 2

casos de *N. meningitidis resistente a la penicilina*, de la cual se ha descrito un aumento en diferentes países en los últimos años (276) (277) (278).

En relación a los datos de sepsis, el 4% de los pacientes incluidos en nuestra serie cumplía criterios de sepsis, y el 2,5% criterios de shock séptico, similar a la literatura publicada, que estima una incidencia entre el 2-8% (105) (106). (269) Las series más recientes han descrito un elevado porcentaje (40-70%) de comorbilidad asociada en los niños con sepsis (113) (106) (279), frente al 30% detectado en nuestro trabajo. La mayoría de los estudios publicados incluyen tanto pacientes con sepsis adquirida en la comunidad como de origen nosocomial, lo que puede explicar estas diferencias. El germen más detectado en los cuadros de sepsis en nuestra serie fue *N. meningitidis*, similar a los resultados del estudio EUCLIDS (101). Estos resultados difieren de los trabajos publicados en otras áreas geográficas. Así, por ejemplo, estudios realizados en Estados Unidos han evidenciado que *S. aureus* es el germen más frecuente tanto en pacientes sanos como en aquellos con una enfermedad crónica, y *E. coli* es el bacilo gram negativo más frecuentemente implicado (279) (113).

La infección respiratoria fue la infección bacteriana adquirida en la comunidad más frecuente en nuestra población y en el 47% de los casos no hubo ninguna detección microbiológica, resultados similares a otras series publicadas (101). Por otra parte, en el 27% de los pacientes solo hubo una detección vírica, aunque se realizó el diagnóstico de neumonía bacteriana. El porcentaje de detección vírica en la neumonía adquirida en la comunidad es muy diferente según los estudios publicados, con porcentajes que varían entre del 6 al 74% (101) (130) (131). Estas grandes diferencias pueden ser debidas a los criterios diagnósticos utilizados, la interpretación de las pruebas radiológicas, así como a la realización y el tipo de técnica de detección vírica utilizado. Nuestros resultados, de forma consistente con los datos publicados, ponen de manifiesto que en un porcentaje alto de pacientes se realiza un diagnóstico de neumonía bacteriana, aunque la única detección microbiológica sea vírica. Los virus tienen un papel importante en la sobreinfección bacteriana, produciendo un efecto sinérgico en la aparición de neumonía. Esto añadido a la dificultad para tomar muestras respiratorias y la interpretación de las pruebas de imagen hace difícil identificar en muchas ocasiones si el origen de la infección es vírica o bacteriano (132), lo que explica el componente de subjetividad a la hora de realizar el diagnóstico.

1.2. Infección nosocomial

Aunque en los últimos años las infecciones nosocomiales han disminuido de forma considerable, siguen teniendo una alta incidencia como muestran los informes de vigilancia y las

encuestas nacionales e internacionales publicadas (22) (167) (203). Según el informe publicado por la red de vigilancia ENVIN-HELICS pediátrico correspondiente al año 2019 (22), el 5,08% de los pacientes presentaron una IRAS durante su ingreso, un porcentaje muy inferior al encontrado en este estudio (16%). El registro ENVIN-HELICS recoge datos de 26 unidades españolas con diferentes características y diferente complejidad. Este hecho podría explicar que la incidencia en nuestra serie sea mayor.

En otras series publicadas la prevalencia de infección nosocomial en UCIP presenta un rango amplio, entre un 5% a un 23% (280) (281) (3). En los últimos estudios realizados en Europa se sitúa alrededor del 15% (167), 19% en Canadá (281) y 12% en Estados Unidos (203). Respecto a la incidencia también es muy variable en las diferentes series publicadas, con una densidad de incidencia entre 20-51 infecciones por cada 1000 pacientes/día (282) (283), siendo nuestra densidad de incidencia calculada de 27,9 infecciones por cada 1000 pacientes/día. Un estudio realizado en España en una unidad de características similares a la nuestra, objetivó una tasa de infección nosocomial en UCIP similar a la nuestra (26,5 infecciones por cada 1000 pacientes/día) (284). Y otro estudio llevado a cabo en otra UCIP con nuestras mismas características mostró que el 15% de los pacientes presentaba una infección nosocomial, resultado similar al encontrado en nuestro trabajo. En cambio, otros trabajos realizados han evidenciado porcentajes menores, aunque la mayoría de estos estudios solo tienen en cuenta infecciones asociadas a dispositivo (164) (166).

La infección bacteriana nosocomial más frecuente fue la bacteriemia de origen desconocido (30,8%), resultado similar a otros estudios publicados (165) (167) (173) (285) (286), en los que las bacteriemias suponen entre el 28-52% de todas las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Estos resultados también son superponibles al registro ENVIN-HELICS, donde la infección más frecuente fueron las bacteriemias, seguido de las ITU-SV y la NAV. Nuestro porcentaje de BRC (7,3%) también fue similar al descrito en otros estudios (287) (288). La segunda infección nosocomial más frecuente detectada fue la ITU-SV, que supone un 22% del total de las IRAS, un porcentaje que está en el rango alto del publicado (13-25%) (165) (286) (203) (284). Nuestra tasa de infección asociada a dispositivo para la ITU-SV (16,4 por cada 1000 días de SV) también es mayor a la comunicada en otros estudios (1,4-10,7) (165) (200) (201) (289), y a la publicada en el informe ENVIN-HELICS pediátrico (5,05) (22). Aunque en este trabajo no se han analizado las causas de la elevada tasa de ITU-SV, pensamos que puede ser debido a una mala adherencia a las medidas de asepsia en la manipulación y cuidados de la SV, la complejidad de los pacientes que requieren dispositivos durante tiempo prolongado y la alta carga asistencial de enfermería. Muchas de estas medidas son modificables, por lo que hemos

detectado un punto de revisión y mejora, con el ahorro del tratamiento antibiótico que conllevaría.

El 9% de las IRAS fueron infecciones respiratorias asociadas a ventilación, un porcentaje en el rango bajo al descrito en la literatura (6,8-32,3%) (165) (286) (203) (284) (290) (291). La tasa de incidencia de NAV en la literatura es muy amplia, variando entre 2,9 y 11,6 casos por cada 1000 días de ventilación (292) (293). En nuestro estudio, la tasa de incidencia es del 2,8, muy parecida a la comunicada en el informe ENVIN-HELICS. La definición y los criterios diagnósticos de IRAS son difíciles de aplicar en muchas ocasiones en la práctica clínica, y las variaciones tan amplias en la incidencia descritas en la literatura pueden deberse a los diferentes criterios diagnósticos utilizados, así como a los factores de riesgo locales (294), lo que dificulta comparar unos resultados con otros. Respecto a la TAV, en el paciente pediátrico se estima que es más prevalente que la NAV, con una incidencia de 1.8-8.3/1.000 días de VM (180) (181) (295), siendo una importante causa de morbilidad, aumento de la estancia en UCIP y de los costes sanitarios (178) (179). En nuestra serie tan solo dos pacientes fueron diagnosticados de TAV, con un porcentaje menor a lo publicado. De forma habitual en la unidad, se recogen aspirados endotraqueales semanales para el cultivo de bacterias en todos los pacientes intubados y en los que existe sospecha de infección (193). El problema es que la técnica de cultivo no permite diferenciar infección de colonización, y no se realiza de rutina un cultivo cuantitativo en los casos de sospecha de infección, por lo que nuestros resultados pueden estar infraestimados. El 10% de las todas infecciones nosocomiales fueron infecciones de la herida quirúrgica. Al analizar de forma independiente el grupo de pacientes que ingresó tras una cirugía cardiaca, el 7% presentó una infección de la herida quirúrgica, similar a lo publicado en la literatura (296) (297).

Los microorganismos responsables de las infecciones nosocomiales varían entre los diferentes países, hospitales y unidades. La mayor parte de los gérmenes implicados en las infecciones nosocomiales en nuestro estudio fueron bacterias gram negativas, con resultados similares a otras series y a los comunicados en el registro ENVIN (22) (218) (298), siendo *E. coli* la bacteria más frecuente, seguida de *E. faecalis* y *S. aureus*. El germen aislado más frecuentemente en las bacteriemias primarias fue el *S. aureus*. Esto difiere con otras series que han objetivado el *Staphylococo coagulasa negativo* como la bacteria más frecuente (166) (298). En nuestro caso, fue el segundo germen en frecuencia, y aunque se detectó en más ocasiones, no se cumplieron criterios de infección y se consideró contaminante. Respecto a la ITU-SV, el germen más frecuente detectado fue *E. coli*, resultados similares a la literatura (166). En nuestro estudio, *S. aureus resistente a meticilina* supuso el 4% de los crecimientos bacterianos, porcentaje similar al descrito en la literatura (299) (300).

El 18% de los gérmenes detectados fueron bacterias multirresistentes, siendo el más frecuente *E. coli BLEE* (β -lactamasa de espectro extendido), similar a los datos de otros estudios (301) (302) (2). La incidencia de los gérmenes multirresistentes varía tanto geográfica como temporalmente, incluso entre unidades de un mismo hospital (303). Las resistencias bacterianas suponen un problema creciente no solo en las UCIs de adultos (304), sino también en el paciente pediátrico, donde nos encontramos con patrones de resistencia diferentes. En un estudio publicado por la iniciativa ARPEC Project (218) comparando la resistencia en pacientes hospitalizados adultos y pediátricos, el porcentaje de resistencia a penicilina, la tasa de *Pseudomonas aeruginosa resistente*, *S. pneumonie resistente a macrólidos* y *Enterobacterias productoras de carbapenems* (a excepción de la *K. pneumonie*) fue mayor en niños que en adultos. Nuestros resultados son similares a otro estudio reciente realizado en España en una UCIP, en el que el 22% de todas las infecciones asociadas a dispositivo fue por un germen multirresistente, siendo el germen más frecuente las *Enterobacterias productoras de BLEE* (305). La prevalencia de Enterobacterias BLEE ha aumentado en el paciente pediátrico en la última década, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. En estudio multicéntrico a nivel mundial se evidenció un aumento de su prevalencia en hemocultivos pediátricos del 3,5% al 8% desde 1996 hasta 2013 (306), siendo el grupo de mayor riesgo los niños de 1 a 5 años, principalmente aquellos con ingresos previos, exposición a antibióticos y enfermedades crónicas (307) (308). A diferencia de los publicado en otras series, en nuestro periodo de estudio no se registró ninguna infección por *Enterobacterias productoras de carbapenemasas* (220).(309) (310)

1.3. Manejo de la antibioterapia

Nuestro estudio muestra una alta incidencia en el uso de antibióticos (41,2%) frente a las infecciones bacterianas diagnosticadas (27%). La tasa de uso de antibióticos en UCIP es muy variable en la literatura, entre un 40-80%, dependiendo de la zona geográfica y el tipo de unidad (2) (3) (4) (5) (6) (7) (311) (312) (313), encontrándose un porcentaje muy similar al de nuestra serie en aquellos estudios que no incluyen la profilaxis como toma de antibiótico (2)(312).

En nuestra serie, el 65% de los pacientes que recibieron antibiótico habían sido diagnosticados de una infección clínica o microbiológicamente documentada. Los resultados publicados al respecto son muy variables, dependiendo de las características de la unidad y de los criterios utilizados para el diagnóstico de infección. Dos de los estudios más amplios realizados en adultos calcularon que tan sólo el 25-27% de los pacientes que recibían antibiótico tenían una infección bacteriana (314) (49), aunque cabe destacar que en el primer estudio (314)

para el diagnóstico de infección era necesario un cultivo microbiológico positivo, y en el segundo (49) solo se incluyeron los pacientes con sospecha de infección nosocomial. El estudio EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) es el estudio de prevalencia más amplio realizado hasta el momento en Europa en UCIs, objetivando que el 78% de los pacientes que recibían antibiótico tenían un diagnóstico de infección bacteriana (315). Estos resultados son similares a los de otros estudios multicéntricos (316) (317). En los estudios publicados en UCIPs los resultados también son muy variables. Fisher et al (2) publicaron un estudio de cohortes realizado en una UCI pediátrica y neonatal en el que el 40% de los pacientes ingresados recibieron antibiótico ante una sospecha de infección. En otro estudio realizado en una UCIP médica y cardíaca en Canadá, el 50% de los pacientes que recibieron antibiótico fueron diagnosticados de una infección bacteriana (7). Nuestros resultados se sitúan en la media, con un porcentaje algo más bajo que en Unidades de adultos y por encima de lo encontrado en las series de UCIP. Este hecho debe tener relación con las diferencias entre unidades, las diferencias en la complejidad de los pacientes atendidos (edad, cronicidad, comorbilidad, etc.) y los métodos de detección utilizados.

La desescalada en el tratamiento antibiótico es uno de los puntos fundamentales en el buen manejo de la antibioterapia (65) (318). Varios estudios han demostrado que la desescalada y la disminución del espectro antibiótico no conlleva mayores efectos adversos para el paciente ni aumento de la mortalidad (73) (98) (319) (320) (321). En nuestro estudio se realizó desescalada en el 37% de los pacientes que recibieron antibiótico, definiendo esta como la disminución del espectro antibiótico y el ajuste del número de antibióticos al mínimo necesario para el control de la infección. La frecuencia de desescalada descrita en la literatura es muy variable, entre el 23 y el 64% (322) (323) (324). Nuestros resultados son superponibles a otros estudios realizados en UCIs de adultos que utilizan la misma definición de desescalada. Garnacho-Montero et al (325), tras analizar 628 pacientes con sepsis o shock séptico, objetivaron que sólo en el 35% de los pacientes se desescaló el tratamiento, pese a que la información microbiológica disponible permitía hacerlo en el 76% de los casos. Heenen et al (326) también obtuvieron resultados similares, objetivando una desescalada en el 43% de los pacientes. Cuando se revisan los estudios multicéntricos realizados los porcentajes son menores. Un estudio multicéntrico francés objetivó un 12,8% de desescalada en la población estudiada (327), y otro estudio multicéntrico internacional publicado en 2020 (DIANA Study) comunicó un 16% de desescalada, sin encontrar diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (68). A día de hoy sólo existe un estudio publicado para evaluar la desescalada del tratamiento antibiótico en paciente pediátrico con sepsis en una UCIP (328). Battula et al llevaron a cabo un estudio prospectivo objetivando

que en el 59% de los pacientes se desescaló el tratamiento (considerando que era posible hacerlo en el 79% de los pacientes), sin encontrar diferencias entre el grupo en el que se realizó la desescalada y el grupo en el que se mantuvo el tratamiento empírico inicial respecto a la mortalidad, tiempo de ingreso ni aparición de infecciones nosocomiales (328). Dicho estudio objetivó que el factor que más influye en la desescalada es la obtención de un cultivo positivo. Estos resultados son similares a un estudio realizado por nuestro grupo de investigación, presentado en el XXXV Congreso de la SECIP. Esto pone de manifiesto que en los casos en los que no se tiene resultados microbiológicos, los profesionales sanitarios somos más reacios a desescalar el tratamiento (329) (87), por lo que la detección precoz de los gérmenes responsables de una infección puede ser una herramienta muy útil a la hora de dirigir la terapia e identificar gérmenes resistentes (96) (97).

Uno de los hallazgos de nuestro estudio es que en el 17% de los pacientes se escaló en tratamiento antibiótico. Al analizar los motivos, la causa más frecuente fue el empeoramiento clínico, seguido de la persistencia/reaparición de fiebre y el crecimiento de un germen multirresistente. Mesquita et al (330), en un estudio de cohortes, objetivaron que en el 21% de los pacientes se escalaba el tratamiento antibiótico. Dicho estudio quería valorar el impacto de la implementación de un check list para la evaluación diaria de la antibioterapia, objetivando una disminución franca de la escalada en el tratamiento del 56 al 21%. No se han encontrado trabajos que valoren las causas del aumento del espectro antibiótico en la práctica clínica para poder comparar nuestros resultados. Cabe destacar que en los 10 casos en los que se escaló el tratamiento en contexto de empeoramiento clínico, sólo de 2 ocasiones hubo un crecimiento microbiológico que justificara la escalada. De la misma forma, cuando la fiebre fue el motivo, en 2 casos estaba justificada la escalada; y los casos donde la elevación de RFA fue la causa 2 crecimientos microbiológicos justificaban el aumento del espectro antibiótico. Estos resultados ponen de manifiesto que pese a tener una detección microbiológica sensible al tratamiento, la situación clínica y los datos analíticos del paciente nos lleva a aumentar el espectro antibiótico, aunque no exista un dato objetivo que justifique la escalada en el tratamiento. Aunque no se han analizado las causas de forma detallada, esto puede deberse a varios factores. En primer lugar, la duda de que exista otra infección concomitante no detectada; y, en segundo lugar, a que sea otro el microorganismo el responsable de mala evolución, y que no esté cubierto con la terapia antibiótica inicial.

2. Factores determinantes en el inicio del antibiótico

El objetivo principal del estudio es identificar factores predisponentes al inicio y mantenimiento del tratamiento antibiótico. Nuestros resultados muestran que el manejo del tratamiento antibiótico está influenciado por distintas variables relacionadas con las características del paciente, la gravedad de la enfermedad y marcadores de infección clínicos y de laboratorio. El número y diversidad de estas variables ponen de manifiesto la complejidad en la toma de decisiones de iniciar y mantener el tratamiento antibiótico. Por esto, cuando se evalúa el beneficio de iniciar antibiótico empírico es necesario realizar una valoración global del paciente, sus riesgos individuales, la probabilidad de presentar una infección bacteriana y los riesgos potenciales de no iniciar el tratamiento antibiótico.

En nuestra cohorte, el 41% de los pacientes recibieron antibiótico durante su ingreso. Los pacientes que recibieron antibiótico presentaron de forma estadísticamente significativa mayor valor de PRISM al ingreso, mayor porcentaje de comorbilidades y mayor duración de dispositivos invasivos, así como mayor tiempo de ingreso y mortalidad. Estos datos reflejan que este grupo de pacientes tiene una gravedad mayor, con mayores valores de PRISM y mayor necesidad de soporte respiratorio y cardiocirculatorio. Los valores de PCR y PCT en el momento de sospecha de infección y a las 24 horas también fueron mayores en los pacientes con antibióticos. Estos resultados son superponibles a estudios realizados en pacientes adultos y pediátricos, en los que la ventilación mecánica, la menor edad, el mayor tiempo de ingreso y la presencia de comorbilidades es más frecuente en los pacientes que reciben antibiótico (331) (332).

Una de las peculiaridades de nuestro estudio ha sido analizar qué factores influyen en el inicio de la antibioterapia. Estos factores se basan en criterios que se utilizan en la práctica clínica habitual, por lo que sería esperable que fueran más frecuentes en el grupo de pacientes con antibióticos, como se ha podido demostrar. En nuestra población los motivos principales por lo que se inició antibiótico fueron la fiebre y la elevación de RFA, seguidos de la presencia de datos clínico-radiológicos de infección localizada y presentar un cuadro de bacteriemia / SIRS. En cambio, la presencia de un crecimiento bacteriano, sólo se consideró como motivo de inicio de antibiótico en el 9% de los casos. En el análisis multivariante, la fiebre, la elevación de RFA, la presencia de un crecimiento bacteriano, presentar datos clínicos o radiológicos de infección localizada, un líquido orgánico patológico, la clínica compatible con bacteriemia y presentar un cuadro de SIRS, se asociaron estadísticamente significativa de forma independiente con el inicio de la antibioterapia. Además, se han identificado otros factores asociados al inicio del antibiótico, como el valor de PRISM al ingreso, la presencia de una enfermedad neurológica y el

valor de PCR inicial. No hemos encontrado estudios publicados que intenten evaluar las causas de inicio tratamiento antibiótico, por lo que no es posible comparar nuestros resultados.

Si existen estudios que han demostrado la asociación entre el uso de antibiótico empírico y la gravedad de la enfermedad. En una encuesta realizada por Aarts et al en Canadá a médicos intensivistas de adultos, la presencia de disfunción orgánica se asoció con la decisión de iniciar antibiótico empírico de amplio espectro, aun en ausencia de cultivos negativos (333), concluyendo que el deterioro clínico era un fuerte determinante en el inicio del antibiótico. El mismo grupo realizó un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes en el que incluyó 195 pacientes con sospecha de infección nosocomial, que mostraba que la leucocitosis y un score APACHE alto se asociaban con la decisión de iniciar el antibiótico, sin encontrar asociación con la edad o la presencia de un cuadro de SIRS (49). Otro estudio multicéntrico realizado en Suecia en cambio, no encontró correlación entre el inicio de los antibióticos y los niveles de PCT, leucocitos y plaquetas (334). Dicho estudio no analizó otros factores. Aunque en nuestro caso analizamos más factores, de forma similar al estudio de Aarts et al (49), encontramos que el valor del PRISM al ingreso y la elevación de RFA se asociaba con el inicio del antibiótico. Otro estudio realizado objetivó que la menor edad, el tiempo de ingreso, el uso de ventilación mecánica y el desarrollo de insuficiencia renal se asociaron con el uso de antibióticos en pacientes que no fueron diagnosticados de infección (331). Esto refleja que determinados factores relacionados con el deterioro clínico del paciente se asocian con iniciar antibioterapia aún en ausencia de infección. Como limitación en dicho trabajo, no se analizó ningún score de gravedad de los pacientes.

En el paciente pediátrico, existen pocos estudios publicados al respecto. Briassoulis et al (332) llevaron cabo un estudio prospectivo de cohortes en una UCIP, en el que objetivaron que el valor del PRISM al ingreso, el desarrollo de un Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO), la inmunodeficiencia y el número de catéteres vasculares centrales fueron factores predisponentes para recibir antibióticos, resultados similares a nuestro trabajo. Aunque en otro ámbito, otro estudio realizado en niños que para evaluar el uso de antibióticos en pacientes con bronquiolitis VRS sin diagnóstico de sobreinfección / neumonía bacteriana, determinó que determinadas variables relacionadas con la gravedad (saturación de oxígeno baja, taquipnea, presencia de fiebre alta) se asociaron con mayor probabilidad de recibir antibióticos (335).

Los factores detectados en los diferentes estudios no son siempre los mismos, lo que refleja el componente subjetivo a la hora de la prescripción del tratamiento, la heterogeneidad entre las diferentes poblaciones, la patología y las características de las diferentes unidades,

como han puesto de manifiesto otros estudios que han valorado la variabilidad interhospitalaria en el uso de antibióticos (6) (49). Pero todos estos criterios reflejan que la gravedad del paciente y la presencia de comorbilidades son factores que influyen en el inicio del antibiótico, hallazgos consistentes con nuestros resultados.

3. Factores determinantes en el mantenimiento del antibiótico

En nuestro estudio evidenciamos que es frecuente mantener el tratamiento antibiótico incluso cuando los cultivos son negativos y no existen datos objetivos de infección bacteriana, resultado similar a otros estudios publicados (49) (50) (336) (337). En nuestra cohorte, en el 35% de los episodios de antibioterapia no se adjudicó un diagnóstico de infección bacteriana probada, y más de la mitad de estos pacientes (62%) recibieron antibiótico durante un periodo mayor a 72 horas. Diferentes factores relacionados con el paciente parecen correlacionarse con pautas prolongadas de antibiótico en ausencia de infección. Al comparar el grupo de pacientes con terapia antibiótica prolongada con aquellos con una terapia restrictiva, encontramos que el primer grupo había tenido dispositivos invasivos durante un tiempo más prolongado y un mayor tiempo de ingreso en UCIP. Por otra parte, la presencia de fiebre e insuficiencia respiratoria aguda como motivo de ingreso fueron más frecuentes en el grupo con antibioterapia prolongada. Aunque no se encontraron diferencias respecto al PRISM al ingreso, los datos sugieren que el grupo de pacientes con terapia antibiótica prolongada presenta mayor complejidad y gravedad, precisando mayor duración de dispositivos invasivos e ingresos más prolongados. Por otra parte, el riesgo de infección asociada a dispositivos aumenta con la duración de este (338), por lo que es probable que en estos pacientes exista mayor precaución a la hora de retirar el antibiótico, aunque no se disponga de un cultivo positivo.

Nuestros resultados son similares a estudios realizados en el paciente crítico adulto. Thomas et al (50) objetivaron en un estudio prospectivo multicéntrico de 3 días de seguimiento, que el 55% de los pacientes recibían antibiótico al menos 72 horas en ausencia de criterios microbiológicos o clínicos de infección. El tiempo de ingreso previo al inicio del estudio y el porcentaje de ventilación mecánica fue mayor en este grupo de pacientes, sin encontrar diferencias respecto al score APACHE II, score SOFA o la presencia de un cuadro de SIRS en comparación con los pacientes a los que se había retirado la antibioterapia, resultados superponibles a los nuestros. Otros estudios han mostrado porcentajes similares o algo mayores. En el estudio de Aarts et al (49), el 59% de los pacientes sin diagnóstico de infección bacteriana recibieron tratamiento antibiótico durante más de 4 días; y Patzke et al (51), evidenciaron que el 59% de todos los episodios de antibioterapia empírica eran prolongados en

ausencia de infección. Otros estudios realizados en pacientes con sospecha de sepsis (339) y NAV (336) (337) también ha evidenciado que los antibióticos se retiran rara vez en presencia de cultivos negativos o no concluyentes, incluso cuando se dispone de muestras invasivas tomadas mediante broncoscopias en caso de la NAV.

En nuestra serie, presentar insuficiencia respiratoria aguda como motivo de ingreso fue más frecuente en el grupo de pacientes con terapia antibiótica prolongada. Esto refleja la dificultad en el diagnóstico de sobreinfección o coinfección bacteriana en muchos de estos pacientes, donde el principal cuadro clínico responsable del ingreso es la bronquiolitis. Esto es consistente con otros estudios realizados, en los que en paciente con bronquiolitis que requieren ventilación mecánica, obtener una PCR positiva para virus respiratorios no parece tener impacto en la prescripción de antibióticos (340). En cambio, en pacientes que no requieren intubación, la PCR positiva sí que reduce los días de antibioterapia y tiempo de ingreso (341), lo que sugiere que la gravedad del paciente puede ser un factor que influye en el mantenimiento de la antibioterapia.

Uno de los hallazgos de nuestro estudio es que, aunque el grupo con antibioterapia prolongada presentó una mayor complejidad, solo la persistencia de fiebre fue un factor asociado a mantener el antibiótico en ausencia de infección en el análisis multivariante. Existen pocos estudios publicados que hayan evaluado dichos factores, con resultados variables. Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos objetivó que la mayor edad, la presencia de un cuadro de SIRS y el score APACHE II son factores asociados al mantenimiento del antibiótico en ausencia de datos objetivos de infección, ante la sospecha de infección nosocomial. En cambio, la fiebre no se asoció de forma estadísticamente significativa (49). Otro estudio de carácter retrospectivo en pacientes adultos neurocríticos determinaron que un valor de leucocitos elevado se asocia con el mantenimiento de la antibioterapia en ausencia de cultivos negativos, sin encontrar otros factores asociados (Patzke CL 2019). Las diferencias respecto al tipo de infección evaluado, las diferentes poblaciones y el tipo de unidades hace difícil comparar estos resultados.

En el paciente pediátrico la evidencia es todavía menor. Fontanela et al (52), llevaron a cabo una encuesta en Canadá a 62 intensivistas pediátricos y 37 infectólogos pediátricos. Identificaron que la gravedad de la enfermedad, la presencia de inmunodeficiencia, la menor edad del paciente, la existencia de cultivos bacterianos positivos, la persistencia de leucocitosis, el origen de la infección nosocomial y el aumento persistente de PCR alargan el tratamiento antibiótico. En cambio, la disminución de PCR no se asoció con la disminución en la duración de este. El mismo grupo ha publicado recientemente los resultados de un estudio similar,

realizando la encuesta a nivel internacional con unos resultados similares. Los encuestados de todos los países prologan la duración del antibiótico en presencia de inmunodeficiencia, sepsis grave, crecimiento de un bacilo gram negativo y formación de abscesos; y la detección vírica casos de neumonía y meningitis se asociaron con la disminución del tratamiento antibiótico en todos los países. En cambio, el efecto de la elevación de los RFA en la prolongación del tratamiento era diferente según los países (53). La metodología y el objetivo de dichos trabajos es diferente respecto a nuestro estudio, ya que primero son encuestas y además evalúan como influyen determinadas variables en alargar el tratamiento antibiótico en presencia de una infección, y no en el mantenimiento del tratamiento. Pero sus resultados son interesantes, ya que reflejan como numerosas variables influyen en que prolonguemos el tratamiento, sin unos criterios objetivos en muchas ocasiones.

En nuestro estudio no encontramos diferencias respecto a la PCR, PCT y valor de leucocitos en las tres determinaciones realizadas entre el grupo con terapia antibiótica restrictiva y prolongada, a diferencia de otros resultados publicados (52) (51). En la encuesta realizada por Noël et al (53), se objetivó que el efecto de los RFA en la prolongación del tratamiento era diferentes según los países, por lo que nuestros resultados podrían explicarse por diferencias subjetivas en la práctica clínica habitual. Tampoco detectamos diferencias de mortalidad entre el grupo con terapia prolongada y terapia restrictiva, similar a la literatura publicada (49) (50) (51). Aunque no analizamos otros posibles efectos adversos, varios estudios sugieren que continuar el tratamiento antibiótico en ausencia de una infección confirmada puede favorecer la aparición de organismos multirresistentes, infecciones por *C. difficile*, y aumentar los costes sanitarios (49) (77)(320) (331) (342).

En nuestro caso, sólo detectamos la fiebre persistente como un factor independiente asociado al tratamiento prolongado, identificando un punto potencial de mejora a la hora de evaluar a pacientes y conseguir un ahorro de antibióticos. La fiebre es un signo común en los pacientes críticos, y en nuestro estudio presentaron fiebre el 45% de los pacientes ingresados, resultados similares a la literatura publicada (343) (344). Existen numerosas causas de fiebre que no tienen un origen infeccioso, por lo que, en el paciente crítico con fiebre está indicado realizar una evaluación clínica, para intentar detectar la etiología de la fiebre y recoger hemocultivos, con una técnica estéril y un volumen de sangre adecuado; y evaluar el riesgo individual de cada paciente (345), pero es necesario reevaluar las posibles causas en caso de que los cultivos sean negativos; y no debería justificar el mantener la antibioterapia si no existen otros signos o síntomas de infección.

Una de las limitaciones que nos encontramos en la práctica diaria es la obtención de cultivos adecuados y la disponibilidad rápida de resultados. Varios estudios han demostrado que los antibióticos pueden retirarse de forma segura en pacientes con cultivos negativos con sospecha de NAV (346) (347), y la toma de muestras invasivas se asocia con un menor porcentaje de antibioterapia prolongada (50). En el paciente pediátrico nos encontramos con varias peculiaridades. Por un lado, la dificultad en la extracción de un volumen suficiente de sangre para que las muestras recogidas sean rentables para el diagnóstico, ya que el factor más importante para mejorar la capacidad diagnóstica en niños es el volumen de sangre recogida, y no tanto el número de muestras (348). Por cada mililitro de sangre extra que se cultiva aumenta la tasa de positividad un 0,6-4,7% (349). La recomendación actual es extraer al menos 4 mL de sangre. En neonato y lactantes, en los que obtener esta muestra puede ser difícil, se considera adecuado extraer 1 y 2 ml respectivamente (350). Aun así, es difícil conseguir estas cantidades en muchas ocasiones. Otra limitación es el tiempo que pasa entre la extracción de las muestras y el resultado de los cultivos. En muchas ocasiones estos continúan pendientes a las 72 horas de su recogida, y no se informan de forma definitiva hasta pasados 4 o 5 días.

En nuestro trabajo, se consideró que una duración mayor de 72 horas es una terapia prolongada, aunque no estuviese el resultado definitivo del cultivo. Se eligió este punto de corte por ser el más utilizado en otros trabajos (49) (50) (51), siguiendo las recomendaciones de reevaluación en los pacientes con sospecha de neumonía de las guías de la Sociedad Americana Torácico / Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (351). Algunos estudios han objetivado que más del 80% de las infecciones se confirman en los primeros 3 días de antibiótico empírico (49). De hecho, la recomendación actual de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) acortan dicho intervalo, con la evaluación del tratamiento a las 48 horas de iniciado el fármaco y la retirada sí no existen datos de infección (215).

Nuestro estudio muestra que la terapia antibiótica empírica se continua de forma frecuente aunque ya tengamos un resultado de cultivo negativo. Esto puede deberse a la percepción de que una mejoría clínica implica una respuesta terapéutica favorable, mientras que el deterioro clínico es debido a infección persistente o oculta (352). Dado el aumento en las resistencias antibióticas (214) y el alto consumo de antibióticos en UCI (6), es necesario diseñar estrategias que permitan limitar la duración del tratamiento antibiótico empírico. En nuestro caso la fiebre fue el único factor asociado con la terapia antibiótico empírica prolongada, por lo que, aunque no sea un factor modificable, si debe tenerse en cuenta en la reevaluación de los pacientes. Otras herramientas que se han mostrado útiles en la disminución de los días de tratamiento antibiótico empírico son la optimización en la obtención de los resultados de los

cultivos, ya sea por técnicas convencionales o mediante técnicas de detección molecular (100) (341) (353), que permitan disponer de los resultados de manera más rápida; y estrategias basadas en RFA para retirar el tratamiento antibiótico (354) (355). Por último, la implementación de protocolos de revisión de la antibioterapia a las 48-72 horas de su inicio en el paciente pediátrico crítico ha demostrado reducir los días de antibioterapia totales, aumentar la retirada de los antibióticos en ausencia de crecimientos bacterianos, desescalar el tratamiento y definir mejor la duración de este (63).

4. Factores de riesgo de infección bacteriana

Uno de los objetivos de nuestro trabajo es detectar variables predictoras de infección bacteriana en global, y en las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Los pacientes que presentaron una infección bacteriana tenían de forma significativa menor edad, mayor frecuencia de enfermedad neurológica, mayor PRISM al ingreso, mayor asistencia con ECMO, mayor duración de dispositivos invasivos, mayor mortalidad y tiempo de ingreso en UCIP. También presentaron de forma significativa fiebre con mayor frecuencia, cumplieron criterios de SIRS y tuvieron valores de PCR y PCT mayores con la sospecha de infección y en la determinación realizada a las 24 horas. La presencia de una cardiopatía congénita y el motivo de ingreso en el contexto de un postoperatorio de cirugía cardíaca fueron más frecuentes en el grupo sin infección. Esto se debe a que la mayor parte de las cirugías cardíacas que se llevan a cabo en la unidad son postoperatorios cortos, que pueden irse de alta a las 24-48 horas del acto quirúrgico, lo que explica que la incidencia de infección en este grupo sea menor. En cirugías complejas si requieren mayor tiempo de ingreso y soporte circulatorio y respiratorio, aunque en nuestra experiencia suponen un porcentaje menor respecto al total de cirugías cardíacas realizadas.

En este estudio, se analizaron los factores predictores de infección bacteriana tanto en la infección adquirida en la comunidad como la infección nosocomial, para compararlos con los factores asociados al inicio del tratamiento antibiótico. Se encontró que la edad, la presencia de una enfermedad neurológica y oncológica, la fiebre, cumplir criterios de SIRS y/o clínica compatible con bacteriemia, la elevación de RFA y el valor de la PCR inicial se asociaron de forma significativa con presentar una infección bacteriana. La mayor parte de los estudios han evaluado diferentes factores de riesgo en situaciones específicas o en grupo determinado de pacientes. En el paciente pediátrico, varios estudios han evaluado factores de riesgo de infección grave en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, y han identificado como factores implicados la edad menor de 2 años, la presencia de comorbilidades asociadas (enfermedades

respiratorias, neurológicas, cardiopatías congénitas, alteraciones inmunológicas), la prematuridad y la exposición a contaminantes ambientales (126) (123) (356).

Reny et al (357), realizaron un estudio en pacientes adultos críticos con una metodología similar a la de este trabajo, incluyendo infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. En su trabajo objetivaron que el grupo de pacientes que presentaba una infección bacteriana presentaba de forma más frecuente un cuadro de SIRS, y tenían de forma estadísticamente significativa mayor elevación de leucocitos y PCR al ingreso, resultados similares a los de este trabajo. En dicho estudio se objetivó que la PCR y la presencia de un cuadro de SIRS se asociaban de forma independiente con presentar una infección bacteriana (357), factores para los que nosotros también encontramos asociación. Y, al igual que en nuestro trabajo, no encontraron asociación con el score de gravedad al ingreso y el recuento leucocitario. Sin embargo, tampoco encontraron asociación con la temperatura y la edad, a diferencia de nuestros hallazgos. Respecto la edad, es importante tener en cuenta que es un estudio realizado en pacientes adultos. En el año 2003 se publicó otro trabajo cuyo objetivo era diseñar una escala para evaluar la probabilidad de infección bacteriana en enfermos críticos (*Infection Probability Score*; IPS). En el análisis de regresión logística identificaron 5 variables significativas predictoras de infección: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, PCR, SOFA, y la temperatura corporal, añadiendo al modelo el recuento leucocitario dado su disponibilidad clínica. En este caso, tanto el valor de la PCR como la temperatura mostraron asociación con presentar una infección bacteriana, al igual que nuestro estudio. El IPS ha demostrado su utilidad para descartar infección, dado su alto valor predictivo negativo (358). En este estudio solo se incluyeron pacientes mayores de 18 años, por lo que no es aplicable al paciente pediátrico. Un estudio realizado niños (359) intentó valorar dicho score para identificar pacientes hemato-oncológicos con infección, obteniendo una capacidad del test moderada, peor que la calculada en el paciente crítico.

4.1 Infección relacionada con la asistencia sanitaria

Las infecciones nosocomiales son un importante factor de morbilidad y mortalidad en el paciente crítico, por lo que conocer los factores de riesgo asociados es fundamental para reducir su incidencia y los costes sanitarios asociados a este tipo de infección (299) (163) (161). Se han llevado diferentes estudios epidemiológicos con el objetivo de establecer factores de riesgo de infección nosocomial tanto intrínsecos del paciente como aquellos relacionados con las intervenciones terapéuticas. Identificar aquellos factores que son modificables puede reducir de forma significativa la incidencia de infección relacionada con la asistencia sanitaria y sus complicaciones.

En nuestro trabajo realizamos un segundo análisis para identificar los factores de riesgo asociados con la infección nosocomial de forma independiente. El grupo de pacientes que presentó una infección nosocomial tenía de forma significativa menor edad, mayor PRISM al ingreso, mayor duración de dispositivos invasivos, mayor asistencia con ECMO y presentaba de forma más frecuente factores de riesgo intrínsecos (inmunodeficiencia / inmunosupresión). Además, presentó fiebre con mayor frecuencia, mayor valor de RFA (PCT y PCR) en el momento de sospecha de infección, mayor mortalidad y mayor tiempo de ingreso.

Resultados similares son los encontrados en varios estudios que han evaluado los factores de riesgo de infección nosocomial en su conjunto (166) (299) (283) (360). Hatachi et al (166) realizaron un estudio retrospectivo de infección nosocomial en una UCIP de características similares a las de este trabajo, con resultados superponibles. Los pacientes con infección nosocomial presentaban de forma estadísticamente significativa menor edad, mayor score de gravedad al ingreso (en este caso medido mediante la escala PIM2), mayor porcentaje de asistencia con ECMO, ventilación mecánica, soporte vasoactivo, mayor mortalidad y mayor tiempo de ingreso. La presencia de una situación de inmunodeficiencia o inmunosupresión no se evaluó, aunque si analizaron variables que fueron significativas en el grupo con infección nosocomial, no incluidas en nuestro trabajo (terapias de reemplazo renal, uso de relajantes neuromusculares, corticoides, traqueostomía). Aktar et al (299) también publicaron un trabajo con resultados similares, en los que la estancia prolongada, la ventilación mecánica, el uso de CVC y el sondaje urinario eran más frecuentes en el grupo con infecciones nosocomiales. Dicho estudio objetivó que la disminución del nivel de conciencia, la transfusión de hemoderivados, la nutrición enteral a débito continuo y la antibioterapia con carbapenems y glucopéptidos también era significativamente mayor en el grupo de pacientes con infección nosocomial. En el estudio publicado por El-Nawawy et al (283) también los hallazgos fueron similares; se objetivaron mayores porcentajes de mortalidad, tiempo y de ingreso y PRISM III al ingreso en los pacientes con infección nosocomial. Dicho estudio no encontró diferencias respecto la edad. Este resultado es superponible al estudio multicéntrico de prevalencia realizado por Grohskopf en Estados Unidos (203), que no encontraron diferencias respecto la edad, aunque de forma similar al resto de estudios publicados, sí que el grupo de pacientes con infección presentó mayor tiempo de ingreso en UCIP y hospitalario. La metodología, tipo de unidad y población de los distintos estudios no son homogéneas, por lo que algunos resultados varían de unas series a otras. La literatura publicada, en consonancia con nuestros resultados, ponen de manifiesto que los pacientes con infección nosocomial presentan mayor gravedad, requieren dispositivos invasivos de forma más prolongada y presentan factores de riesgo intrínsecos. Aunque es difícil

determinar si la condición subyacente del paciente es la que le otorga mayor gravedad, mayor mortalidad, mayor tiempo de ingreso y por tanto, mayor riesgo de infección nosocomial; el efecto de las infecciones nosocomiales ha sido evaluado y analizado en varios estudios, demostrando su impacto en la mortalidad, la estancia en UCIP y los costes sanitarios (166) (167)(361) (362) (363).

En el análisis de regresión logística multivariante son varios los factores de riesgo independientes de infección nosocomial detectados. Respecto a los factores extrínsecos del paciente, en nuestro estudio hemos objetivado que la duración de la ventilación mecánica invasiva, los días de CVC y recibir nutrición parenteral fueron los factores asociados a la infección nosocomial. En cambio, los días de sondaje vesical, catéter arterial, la asistencia con ECMO y el tórax abierto tras cirugía cardiaca no mostraron asociación en el análisis multivariante. Otros estudios han mostrado también la asociación entre el uso de dispositivos invasivos y la infección nosocomial, con pequeñas variaciones. Urrea et al detectaron como factores de riesgo la presencia de un CVC, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral. Al igual que en nuestro trabajo, el sondaje urinario no se detectó como factor de riesgo y no se evaluaron otros dispositivos invasivos (165). De manera similar, Grohskopf et al (203) objetivaron que la presencia de CVC, nutrición parenteral y ventilación mecánica eran factores de riesgo para infección nosocomial en UCIP, al igual que lo objetivado en nuestro trabajo y en otros estudios publicados (167)(281) (360). Grohskopf et al (203), al analizar los factores de riesgo de infección nosocomial en conjunto, los días de sondaje urinario no se asociaron de forma significativa. En cambio, al analizar los factores de riesgo de ITU-SV de forma independiente, sí que se detectó como un factor de riesgo. Otros estudios también han mostrado la asociación entre la duración del sondaje ureteral y el desarrollo de una ITU-SV (199). Diferentes estudios han demostrado que la duración del sondaje ureteral es un factor de riesgo para el desarrollo de una ITU-SV (364), y que el riesgo aumenta por cada día de sondaje (365). Singh-Naz et al (366) y Gilio et al (282) también mostraron en sus estudios que la ratio de utilización de dispositivos (cociente entre el día de utilización de cada técnica invasiva y los días de estancia) es un factor asociado a infección nosocomial. En nuestro trabajo no analizamos los factores de riesgo de forma independiente por cada tipo de infección, lo que puede justificar las diferencias con otros estudios.

A diferencia de los resultados encontrados en nuestro estudio y en los previamente comentados, otros trabajos no han podido demostrar que la ventilación mecánica sea un factor de riesgo independiente para presentar una infección nosocomial (299) (166). Lo mismo ocurre con la infección urinaria. Esto puede deberse a la heterogeneidad entre las poblaciones de estudio, las variables analizadas, la ratio de utilización de dispositivos y el porcentaje de

infecciones registradas. Estudios que han evaluado de forma independiente el desarrollo de una NAV, han identificado la duración de ventilación mecánica como factor de riesgo, tanto en niños como en adultos (367) (368).

Respecto a la asistencia con ECMO ha sido evaluada en pocos estudios en pediatría. Dos estudios han mostrado una asociación significativa entre la asistencia con ECMO y presentar una infección nosocomial (166) (287), lo contrario que ocurre en nuestro estudio. Estas diferencias pueden ser debidas al pequeño porcentaje de pacientes que recibieron asistencia con ECMO en nuestro periodo de estudio, las características de la población, las diferentes causas por las cuales se inició la asistencia extracorpórea y el tiempo de canulación de los pacientes. Respecto a la presencia de un catéter arterial como factor de riesgo para infección nosocomial los resultados también son variables y dependen de la metodología de los diferentes estudios. En cambio, de la misma manera a lo objetivado respecto la ITU-SV y la NAV, los estudios que han evaluado los factores de riesgo para BRC de forma independiente han identificado que la duración del catéter arterial es un factor de riesgo, así como el número de catéter empleados (171) (172).

En nuestra serie también encontramos que la edad, el antecedente de prematuridad, la presencia de una enfermedad digestiva, situación de inmunodeficiencia/inmunosupresión y el valor de PRISM al ingreso son factores de riesgo de infección nosocomial. La gravedad del paciente al ingreso es una de las variables más evaluadas en los diferentes estudios. La mayoría de los trabajos han objetivado que valor de PRISM al ingreso se asocia de forma independiente con presentar una infección nosocomial (267)(283) (360)(366). En el estudio de Urrea et al (165), la gravedad del paciente fue determinada por el "*Clinical Clasiffication System*", objetivando que un score de IV (paciente inestable) era un factor de riesgo para infección. Otros estudios en cambio no han encontrado asociación, como es el caso del trabajo de Hatachi et al (166), en el que la escala empleada era el PIM 2, el estudio de Gilio et al (282), que evaluaron el PRISM en 4 rangos, o el estudio de Elward et al (171) en la evaluación de factores de riesgo de BRC. El tipo de población de estudio hace difícil comparar estos resultados, ya que las diferentes características de cada unidad (si son sólo médicas, quirúrgicas o médico-quirúrgicas) y el tipo de patología que asisten, dificulta establecer la asociación entre el score de gravedad y la condición subyacente. La edad también muestra resultados variables en la literatura. Varios estudios han objetivado que la menor edad es un factor de riesgo para infección nosocomial (165) (166) (167) (369), al igual que nuestro estudio. Otros autores en cambio no han identificado la edad como un factor de riesgo (283).

La presencia de una enfermedad grave es un factor de riesgo de infección nosocomial (167) (172), aunque pocos estudios han evaluado las distintas comorbilidades de forma independiente. Dentro de las condiciones estudiadas en este trabajo, solo se detectaron la presencia de una enfermedad digestiva y el antecedente de prematuridad como factor de riesgo de infección. Otros estudios han publicado resultados similares, objetivando que los pacientes con enfermedad digestiva, prematuridad, y aquellos con enfermedad oncológica y displasia broncopulmonar tienen más riesgo de infección nosocomial (173) (188). Urrea et al valoraron la insuficiencia renal, objetivando que era un factor de riesgo, pero no se evaluaron otras posibles condiciones clínicas (165). En el estudio de Elward et al (189) objetivaron que la presencia de una alteración genética era un factor de riesgo para el desarrollo de NAV, y un trabajo posterior realizado por el mismo grupo (171) también demostró su asociación con presentar una BRC. Este último estudio evaluó otras comorbilidades sin encontrar asociación. Los resultados son muy variables entre los diferentes estudios, probablemente debido a las diferentes características de las poblaciones, el tipo de patología y el tipo de unidad. En nuestro caso, la presencia de inmunodeficiencia/inmunosupresión también se asoció de forma significativa con presentar una infección nosocomial. Estos resultados son consistentes con otros trabajos realizados que han objetivado la situación de inmunodeficiencia, neutropenia y el uso de fármacos inmunosupresores como factores de riesgo de infección (299) (369).

Otros de los hallazgos de nuestro estudio es que la fiebre, la elevación de RFA y el valor de la PCR inicial se asociaron de forma independiente con presentar una infección nosocomial. El resto de determinaciones de los RFA no fueron significativas. Aunque la fiebre no es un signo exclusivo de infección, numerosos estudios han mostrado su asociación con presentar una infección bacteriana (358) (370). Un estudio realizado en una UCI de adultos objetivó que la determinación de la PCR y la cifra de plaquetas para el estudio de infección fueron las únicas variables que mostraron una relación significativa (371). Otro estudio similar evidenció que la PCT obtenida en el día de sospecha de infección es un mejor parámetro clínico que la presencia de fiebre y presentar un cuadro de SIRS, para el diagnóstico de infección nosocomial. En este trabajo solo se incluían como infecciones la BRC y la NAV (370). La PCT es más específica que la PCR en la infección bacteriana (227) (372), aunque en nuestro estudio solo ha mostrado una asociación significativa la PCR, lo que puede deberse a la población de estudio y el tipo de infección de los pacientes. Para entender mejor el papel de los biomarcadores de infección, se analizó su rendimiento diagnóstico mediante la elaboración de curvas ROC y se calcularon puntos de corte para infección bacteriana, como se detallará más adelante en la discusión.

En la literatura se han identificado otras variables como factores de riesgo, no evaluadas en nuestro trabajo, como el bajo nivel de conciencia (165) (183), el uso de carbapenems (299), el uso previo de antibióticos (281) (288), los niveles de albúmina al ingreso (360) y el uso de relajantes musculares (166) (369). Otros factores de riesgo descritos, los cuales no hemos analizado, que también justifican las diferencias entre los distintos estudios son los referentes a la capacidad técnica y de personal de las unidades: el número de pacientes ingresados, el número de personal sanitario, el equipo médico y la infraestructura disponibles, así como los diferentes tratamientos disponibles en cada unidad (373).

Algunos estudios han demostrado que los pacientes que ingresan en contexto de un postoperatorio tienen mayor riesgo de infección nosocomial (366), aunque esta variable no ha sido significativa en otros trabajos realizados (282). Matlow et al (374) identificaron la cirugía cardíaca como un factor de riesgo de infección nosocomial en un estudio retrospectivo. En nuestra serie, el 27% de los pacientes que presentaron una infección nosocomial ingresaron en contexto de una cirugía cardíaca. La mayor parte de los estudios arriba comentados, a excepción del estudio de Hatachi et al (166) y Urrea et al (165), no incluían pacientes de estas características. Por este motivo, se revisaron los factores de riesgo de infección nosocomial en el postoperatorio de cirugía cardíaca descritos en la literatura, para poder valorar diferencias, aunque no se analizó de forma independiente en nuestro trabajo. Los pacientes que precisan ingreso tras cirugía cardíaca son en muchas ocasiones pacientes de alta complejidad, con necesidad de dispositivos invasivos durante varios días, y en muchas ocasiones presentan otras comorbilidades. La mortalidad en este tipo de pacientes se estima en diferentes estudios entre 3-2%, valores que han ido mejorando en las últimas décadas (375). La incidencia de las IRAS tras cirugía cardíaca es alta, con una variación según los estudios entre el 6 y 31% (376) (377) (378) (379). En nuestro estudio el 17% de los pacientes ingresados tras una cirugía cardíaca presentaron una infección nosocomial.

Los resultados publicados respecto los factores de riesgo son muy similares a los nuestros y el resto de estudios con pacientes de otras características. La edad menor a 6 meses (376) (378) (379) (380), la presencia de alteraciones genéticas(376) (377), asplenia (381), estancia en la UCI previa a la cirugía (376) (379), y la colonización nasal por SAMR (382) son algunos de los factores detectados, que son superponibles a nuestros resultados. Respecto otros factores asociados a la aparición de IRAS en el periodo postoperatorio se han identificado la ventilación mecánica durante ≥ 3 días (376) (377) (378) (380) (381), la necesidad de transfusión en las primeras 48 horas postquirúrgicas (376)(379), uso de corticoides en el postoperatorio (376) (381), hiperglucemia mayor a 360 mg/dL en las primeras 48 horas tras la cirugía (379) (381) y el

uso de inotrópicos durante más de 3 días (383). Las cirugías mayores de 3 horas y la necesidad de cirugía extracorpórea también se han identificado como factores de riesgo (379) (381). La continuación de la profilaxis antibiótica durante más de 48 horas se asocia con presentar una infección nosocomial (376).

El cierre de tórax diferido, aunque ha mostrado beneficios hemodinámicos y respiratorios para pacientes seleccionados, también se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales (166) (377) (379) (380). En nuestra población, la presencia de tórax abierto no demostró asociación significativa en el análisis multivariante. A diferencia de muchos de los estudios descritos, no se analizaron los días totales del tórax abierto, a lo que se suma que nuestro tamaño muestral era pequeño, lo que influye en nuestros resultados. La necesidad de soporte con ECMO también ha sido identificada como un factor de riesgo de infección nosocomial (376)(377). En nuestro caso, en el análisis multivariante no se demostró una asociación significativa, probablemente en relación con la metodología del estudio y una población pequeña.

Las anomalías genéticas también se han identificado como un factor de riesgo postoperatorio (297) (377). McDonald et al identificaron que la frecuencia de infecciones de la herida quirúrgica era mayor en niños con delección 22q11.2 que tenían inmunodeficiencia asociada (384). La delección del cromosoma 22q11.2 incluye el Síndrome de di George y otros cuadros similares como el Síndrome Velocardiofacial, los cuales asocian de forma frecuente anomalías cardíacas conotruncuales, por lo que es común el ingreso de estos pacientes.

El uso de dopamina se ha identificado como un factor de riesgo de infección nosocomial en el postoperatorio de cirugía cardíaca en un estudio reciente (297). Otro estudio controlado y randomizado previo que comparó el uso de dopamina y epinefrina en el shock séptico en pediatría, concluyó que las tasas de IRAS son mayores en los pacientes que reciben tratamiento con dopamina (383). La dopamina puede modular la respuesta inmune a través de una inhibición de la producción de citoquinas, inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y la alteración en la proliferación de linfocitos T (385). También se ha demostrado que suprime los niveles de prolactina y la respuesta de células T (386) (387). Estos resultados son interesantes, ya que, aunque no hemos analizado el tipo de fármaco vasoactivo utilizado, en la práctica clínica la dopamina sigue siendo un fármaco habitual.

5. Correlación entre los factores determinantes de inicio del antibiótico y los factores de riesgo de infección bacteriana

La sospecha de infección se realiza habitualmente basándose en parámetros clínicos para la detección de signos sistémicos o locales de infección, que pueden ser inespecíficos o poco indicativos de una infección bacteriana. La gravedad del paciente, la mortalidad asociada al retraso del tratamiento antibiótico y el tiempo de disponibilidad de los cultivos suelen conducir al inicio de antibioterapia empírica de amplio espectro de forma precoz (329) (388).

En este trabajo hemos analizado qué factores se asocian con el inicio del antibiótico y qué factores están asociados con una infección bacteriana en una misma población para poder compararlos. Los factores asociados de forma significativa con el inicio del antibiótico fueron la fiebre, la elevación de RFA, la presencia de un crecimiento bacteriano, presentar datos clínicos o radiológicos de infección localizada, un líquido orgánico patológico, la clínica compatible con bacteriemia, presentar un cuadro de SIRS, el valor de PRISM al ingreso, la presencia de una enfermedad neurológica, presentar una inmunodeficiencia/inmunosupresión y el valor de PCR inicial. Al analizar si dichos factores se asociaban con presentar una infección bacteriana, hemos detectado que la presencia de fiebre, la elevación de RFA, presentar un cuadro clínico sugerente de bacteriemia o SIRS, la menor edad, la presencia de una enfermedad neurológica u oncológica de base y el valor de la PCR inicial fueron variables predictoras de infección.

Tanto la fiebre como la elevación de RFA, el cuadro de SIRS/bacteriemia, la enfermedad neurológica previa y el valor de la PCR inicial resultaron factores de riesgo tanto de inicio de antibiótico como de infección bacteriana, lo que muestra la importancia de la sospecha clínica para el inicio de la antibioterapia y su correlación con el presentar una infección bacteriana. Uno de los hallazgos más llamativos es que el valor de PRISM al ingreso no se identificó como una variable predictora de infección, pero sí del inicio del antibiótico. Este dato sugiere que mientras la gravedad influye en el inicio del antibiótico, no siempre se asocia con el presentar una infección bacteriana. La presencia de inmunodeficiencia/inmunosupresión del paciente tampoco se identificaron como variables predictoras de infección, lo que se puede interpretar de forma similar, ya que tendemos a iniciar al antibiótico en pacientes más graves o con factores de riesgo para cubrir una posible etiología infecciosa. Por otra parte, identificamos la edad como un factor de riesgo independiente de infección, pero no en el inicio del antibiótico.

6. Biomarcadores

Uno de los objetivos de este estudio ha sido evaluar el valor de la PCT, la PCR y el recuento leucocitario en el diagnóstico de la infección bacteriana en el paciente pediátrico crítico. El papel de los biomarcadores se ha demostrado útil en la práctica clínica diaria a la hora de identificar pacientes con infecciones bacterianas y guiar las decisiones de iniciar, continuar o finalizar el tratamiento antibiótico. En este estudio se ha valorado la utilidad diagnóstica de la PCR, la PCT y los leucocitos en 3 determinaciones (con la sospecha de infección, a las 24 horas y a las 72-96 horas) para el diagnóstico de infección bacteriana en la cohorte estudiada.

6.1 Proteína C reactiva (PCR)

La PCR ha sido el biomarcador más utilizado de forma clásica, aunque con la limitación de que sus valores también se elevan ante procesos inflamatorios agudos o crónicos. En nuestro estudio el valor de la PCR inicial y la determinación a las 24 horas fue mayor de forma significativa en el grupo con infección bacteriana, con resultados similares a otros trabajos publicados (371) (389) (357) (390) (391) (392). En la determinación realizada ante la sospecha de infección detectamos una sensibilidad del 92% y una especificidad del 54% para un punto de corte de 0,6 mg/dl, un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,77, una likelihood ratio (LR) positiva de 1,98, una LR negativa 0,15 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,84. Estos valores nos indican que la prueba diagnóstica aporta una probabilidad moderada, con unos valores de PCR que suponen cambios pequeños en la probabilidad post-test.

Numerosos estudios han evaluado la capacidad diagnóstica de la PCR para infección bacteriana, con resultados muy variables dependiendo de la población de estudio, patología, criterios de infección utilizados y metodología empleada. Simon et al (121) llevaron a cabo un metaanálisis de 12 estudios que incluían pacientes adultos y pediátricos para evaluar la capacidad diagnóstica de infección bacteriana de la PCR frente a otras causas de inflamación en pacientes hospitalizados tanto en unidades de cuidados intensivos como plantas de hospitalización. La sensibilidad de los estudios incluidos en el metaanálisis variaba entre el 32-100% y la especificidad entre el 40-100%, con puntos de corte variables entre 0,6 y 10 mg/dL. De forma combinada la sensibilidad calculada fue del 75%, con una especificidad del 67%, una LR positiva 2,43 y una LR negativa 0,42. Este trabajo analizó de forma independiente 3 estudios en los que se evaluaba el poder discriminativo entre una infección bacteriana y una infección viral, obteniendo una mejor sensibilidad y especificidad (86% y 70% respectivamente). Aunque observamos grandes variaciones en los estudios incluidos en el metaanálisis, debido

probablemente a la heterogeneidad de los diferentes trabajos, nuestros resultados se incluyen dentro de los rangos descritos.

En el paciente pediátrico la mayor parte de los estudios han sido realizados para evaluar el papel de la PCR en el diagnóstico de infección bacteriana grave en niños con fiebre sin foco, evidenciando diferentes valores según el tipo de patología. En este campo, existen dos metaanálisis publicados que han valorado el papel de la PCR, calculando una sensibilidad 74-80%, especificidad 76-70%, con un AUC de 0,81-0,84 (233) (393). Otros estudios también han mostrado su poder discriminativo para el diagnóstico de meningitis en < 3 meses, con una AUC de 0,79 para un punto de corte de 10 mg/dL (394), en el diagnóstico de las neumonías con un AUC de 0,79 (395), así como marcador pronóstico de complicaciones (396), en la enfermedad meningocócica calculando un AUC de 0,83 con un punto de corte de 2,8 mg/dL (119) y en el paciente con neutropenia con un AUC de 0,74 (120).

Al revisar los estudios para la detección de infección en pacientes críticos de forma independiente, los valores publicados en la literatura también son muy variables, con una sensibilidad que varía entre 60-90%, y una especificidad del 60-89%, con puntos de corte de infección entre 5-12 mg/dL y áreas bajo la curva de 0,6-0.9 (371) (389) (357) (390) (391) (370) (397), rangos entre los que se incluyen nuestros resultados. Cabe destacar que la metodología, tipo de población y el origen y tipo de infección estudiada es diferentes en los distintos trabajos, objetivando áreas bajo la curva ROC algo mayores en los trabajos que evalúan las infecciones adquiridas en la comunidad y las nosocomiales en conjunto (371) (389) (357), que aquellos que solo estudian las infecciones nosocomiales (370) (397). En el paciente pediátrico crítico también nos encontramos con distintos estudios que han evaluado el papel de los biomarcadores en diferentes situaciones. Nielsen et al (398) llevaron a cabo un estudio con una población y metodología similar a la nuestra en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, con resultados algo superiores a los nuestros, obteniendo un AUC de 0,89 para la PCR para el diagnóstico de infección bacteriana grave, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 76% para un punto de corte de 2 mg/dL. En dicho estudio la mayoría de los pacientes eran trasladados de otros centros, por lo que la recogida de biomarcadores se realizó con mayor evolución del cuadro. Por otra parte, la mayoría de las infecciones fueron adquiridas en la comunidad, con un porcentaje superior de pacientes que cumplían criterios de sepsis y shock séptico al de nuestro trabajo, lo que puede explicar las diferencias en los resultados de ambos estudios. Nuestros resultados son superponibles, en cambio, al estudio realizado por Lautz et al (399), que evalúa el papel de distintos biomarcadores para diferenciar infección grave de infección vírica o inflamación de otra etiología en el paciente pediátrico crítico, calculando un

AUC para la PCR de 0,75, para un punto de corte de 0,8 mg/dL. Los resultados del estudio de Downes et al (400) también son muy parecidos a los nuestros, calculando un AUC de 0,76 para el diagnóstico de infección bacteriana frente SIRS. Otros estudios en cambio han mostrado peor capacidad diagnóstica (401).

Los puntos de corte propuestos en la literatura son muy variables. En nuestro estudio hemos seleccionado el punto de corte en el que se maximiza el producto de la sensibilidad y especificidad, siendo 0,6 mg/dL. Al aumentar el punto de corte, la sensibilidad va disminuyendo progresivamente y la especificidad aumenta, por lo que disminuirían los falsos positivos, pero a expensas de aumentar los falsos negativos. De esta forma, al tomar como punto de corte 4 mg/dl, la sensibilidad baja hasta el 57% con un aumento en la especificidad del 78%; y si evaluamos puntos de corte a partir de 8 mg/dL, disminuye más la sensibilidad hasta el 34%, con un aumento de la especificidad 89%. Esto es similar a lo observado en otros estudios (371) (402). Con el cálculo del mejor punto de corte de nuestra población se consigue el mejor área bajo la curva ROC, obteniendo un valor predictivo negativo del 84%, lo que hace poco probable la presencia de infección con valores menores al establecido.

En la determinación realizada a las 24 horas, para un punto de corte de 7,5 mg/dl, observamos cómo, aunque disminuya la sensibilidad, aumenta la especificidad hasta el 82%, con un área bajo la curva y unos valores de LR similares, por lo que la capacidad diagnóstica es similar. Conviene recordar que la PCR tiene una cinética lenta, elevándose a partir de las 12 horas de la agresión bacteriana y alcanzando su pico a las 48 horas, para descender posteriormente. Basándonos en esto, podría ser esperable encontrar una mejor capacidad discriminativa en esta determinación, lo cual no hemos detectado. Otros estudios han mostrado resultados similares al nuestro, sin encontrar diferencias en la capacidad discriminativa del test en la determinación ante la sospecha de infección y a las 24 horas (403) (400). En cambio, en la 3ª determinación (72-96 horas), sí que observamos una disminución de su capacidad discriminativa, resultado esperable dada la cinética del biomarcador.

6.2 Procalcitonina (PCT)

Respecto a la PCT, sus valores fueron mayores de forma estadísticamente significativa en la determinación inicial y a las 24 horas en el grupo con infección, con resultados similares a lo descrito en la literatura (232) (233) (231) (400). En la tercera determinación en cambio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la primera determinación, para un punto de corte de 0,77 ng/mL se obtuvo una sensibilidad del 60%, una especificidad del 73%,

AUC de 0,7, LR positiva 2,14, LR negativa 0,57 y un VPN de 0,82; resultados algo peores que los obtenidos para la PCR.

Muchos estudios han evaluado la PCT para el diagnóstico de infección en diferentes situaciones, con resultados variables según la patología. Se ha evaluado su rendimiento diagnóstico en la infección postquirúrgica (404) (405), isquemia mesentérica tras cirugía cardíaca (406), en la detección de enfermedades respiratorias (407), en la identificación de infección en pacientes críticos (121) (398) y en el paciente oncológico con fiebre y neutropenia (408). De la misma manera, en pediatría se han publicado distintos estudios y metaanálisis que evalúan la capacidad diagnóstica de infección bacteriana de la PCT en distintas situaciones, calculado una sensibilidad en torno 0,59-0,89 y una especificidad de 0,74-0,81; y un área bajo la curva (AUC ROC) entre 0,84-0,85 según los diferentes estudios (231) (119) (232) (121) (233) (120). La mayor parte de los estudios y metaanálisis han evaluado su papel para la detección de infección bacteriana grave en los lactantes con fiebre sin foco (232) (233) (393). También se ha evaluado su papel en la enfermedad meningocócica (119) (409), en el diagnóstico de infección en pacientes neutropénicos (120), en el diagnóstico de meningitis bacteriana (410) (411) y para la detección de pielonefritis aguda (412). El metaanálisis realizado por Simon et al (121) comentado previamente, para evaluar el papel de los biomarcadores en el diagnóstico de infección bacteriana en pacientes hospitalizados (incluidos pacientes en UCI) adultos y niños, la sensibilidad de la PCT de los estudios incluidos variaba entre 71-97%, y la especificidad 35-100%. Para la PCT calcularon una sensibilidad combinada de 0,88, con una especificidad de 0,81 y AUC de 0,89; mostrando también buenos resultados para diferenciar una infección bacteriana de etiología vírica (sensibilidad 0,92, especificidad 0,73), resultados mejores a los de nuestro trabajo.

En el paciente crítico, se han llevado a cabo numerosos estudios y varios metaanálisis para investigar la precisión diagnóstica de la PCT principalmente en pacientes adultos. El más reciente es el realizado por Hoeboer et al (413) que evalúa el papel de la PCT en el diagnóstico de bacteriemia. Los estudios incluidos en el metaanálisis tenían un AUC entre 0,7-0,88, sensibilidad 66-89%, especificidad 55-78%. De forma combinada determinaron un área bajo la curva 0,79, sensibilidad 0,76, especificidad 0,69, para un punto de corte de 0,5 ng/mL. Estos resultados son similares a dos metaanálisis publicados previamente (231) (414). Jones et al (231) incluyeron en su estudio pacientes adultos y pediátricos, calculando un AUC de 0,84, sensibilidad de 76% y especificidad del 70%, concluyendo que la capacidad diagnóstica de la PCT era moderada en la predicción de bacteriemia. De manera similar, Lee et al (414) obtuvieron una sensibilidad y especificidad combinadas de 83%, y AUC de 0,82, en este caso para el diagnóstico de infección.

Respecto al paciente pediátrico crítico, el estudio de Nielsen et al comentado previamente, calculó una sensibilidad para la PCT de 0,78 y especificidad de 0,8, para un punto de corte de 1,25 ng/mL, con un VPN de 0,96, LR positiva de 3,92, LR negativa de 0,27 y un AUC 0,83 (398). Al igual que en nuestro trabajo, objetivaron un peor rendimiento diagnóstico de la PCT respecto la PCR, pero con mejores valores que los calculados en nuestro trabajo. La mayoría de los pacientes incluidos en esta cohorte eran trasladados de otros centros, por lo que la determinación de biomarcadores fue en el momento del ingreso, y no en el momento de la sospecha de infección, lo que puede justificar sus mejores resultados respecto a nuestro estudio. En el estudio de Lautz et al (399), cuya metodología es similar a la nuestra, el AUC para la PCT fue de 0,73 para un punto de corte de 0,5 ng/mL, calculando una sensibilidad de 74%, especificidad de 60%, y un VPN de 73%, resultados algo más parecidos a los nuestros. Simon et al (401) también objetivaron resultados similares en el uso de la PCT para distinguir infección bacteriana de SIRS, calculando un AUC de 0,71, con una sensibilidad de 68%, especificidad de 74%, para un punto de corte de 2,5 ng/mL. Otros estudios han obtenido peores resultados, como el realizado por Downes et al (400), que calcularon un AUC de 0,64; y el estudio de Mandell et al (415) que evaluaba el papel de la PCT en el diagnóstico de bacteriemia, calculando un AUC de 0,61. En la detección de la infección asociada a catéter en el paciente pediátrico crítico de forma independiente los resultados son similares. Un estudio prospectivo diseñado con este objetivo, mostró una AUC de 0,68 para la PCT, con una sensibilidad de 66% y especificidad del 84% para un punto de corte de 0,86 ng/mL (416).

Nuestros resultados son algo inferiores a los descritos en los pacientes de adultos, aunque similares a los descritos en varios estudios realizados en el paciente pediátrico crítico. El estudio realizado por Lautz et al es posiblemente el más parecido al nuestro, realizado con una metodología similar, y cuyos resultados se asemejan más los nuestros. Las diferencias entre los diferentes trabajos pueden deberse a distintos factores. En primer lugar, nos encontramos una gran heterogeneidad respecto la población, comorbilidades del paciente, variable de estudio y la metodología empleada. Por otra parte, la utilidad diagnóstica de la procalcitonina no se ha mostrado igual de útil en todas las infecciones. Se ha demostrado que el valor de la PCT varía según el tipo de infección y la situación del paciente, teniendo un valor más limitado en el diagnóstico de la neumonía aspirativa (417), mostrando peor sensibilidad y especificidad en pacientes inmunocomprometidos (413), pacientes con insuficiencia renal (418) y manteniendo niveles bajos en ausencia de bacteriemia (419). En nuestro caso valoramos el papel de la PCT en el diagnóstico de infección bacteriana en el momento de la sospecha de infección, ya que es una aproximación más real al paciente en la práctica clínica en el que hay que decidir si iniciar o no

tratamiento antibiótico. En segundo lugar, el momento de la determinación sanguínea también difiere entre los estudios. Habitualmente la extracción se realiza cuando existe sospecha de infección, ya sea por el inicio de fiebre o aparición de otros signos y síntomas, por lo que probablemente y dado la cinética de la procalcitonina, en muchas ocasiones sea previo a la subida de sus niveles sanguíneos (234). Dos estudios han evaluado el papel de los biomarcadores en pacientes adultos críticos realizando la extracción sanguínea en el momento de aparición de fiebre. Frauenberger et al (420) calcularon un AUC de 0,63 para la PCT, con una sensibilidad del 57% y una especificidad del 58%, resultados peores que los nuestros. Este trabajo se centraba en evaluar el papel de la IL-6, objetivando que este tenía una mejor capacidad discriminativa que la PCT y PCR en una determinación tan precoz. Aunque no se seriaron los biomarcadores en dicho estudio, concluían que era esperable que la capacidad de la PCT mejorase en una determinación posterior. Su et al (421) llevaron a cabo un estudio similar en el que evaluaban la capacidad diagnóstica de la PCR, PCT y el Strem-1 para el diagnóstico de sepsis en pacientes con fiebre en cuidados intensivos, calculando un AUC de 0.73 para la PCT, y siendo el AUC de la PCR similar también a nuestros resultados. Diferentes estudios han demostrado que niveles altos de PCR y PCT son buenos predictores de una infección bacteriana grave en niños con fiebre, independientemente de la duración de esta, en cambio, niveles bajos de los biomarcadores no pueden confirmar ni descartar infección bacteriana grave cuando la duración de la fiebre es corta (253).

La PCT inicia su ascenso a las 4-6 horas del estímulo bacteriano, alcanza el pico máximo a las 12 horas y disminuye hasta normalizarse a las 20-36 horas, por lo que sería esperable una mejora en el rendimiento diagnóstico de la PCT en la determinación a las 24 horas, aunque en nuestro caso no obtuvimos mejores resultados, calculando un AUC bajo la curva ROC más bajo, resultado similar al de otros estudios publicados (400) (403). Otros trabajos en cambio sí han detectado una ligera mejoría, como el realizado por Mandell et al (415), que objetivaron un AUC de 0,61 que mejoró a 0,70 en la determinación a las 24 horas de la PCT en la detección de bacteriemia. Una de las posibles causas por las cuales no hemos objetivado mejoría es que en nuestro estudio se analizaron los pacientes con infección bacteriana frente a aquellos sin infección. Como se ha comentado, la utilidad diagnóstica de la procalcitonina no se ha mostrado por igual en todas las infecciones (417), manteniendo niveles bajos en ausencia de bacteriemia (419), y presentando peor rendimiento en las infecciones nosocomiales que aquellas adquiridas en la comunidad (82) (422). Charles et al (370), en un trabajo para la valoración de la PCT en el diagnóstico de infección nosocomial (NAV y BRC), objetivaron que una elevación de la PCT de al menos 0,26 ng/mL en las primeras 24 horas, se asociaba con el diagnóstico de infección,

aumentado el valor predictivo positivo hasta el 100%, pero sin mejoría del resto de valores predictivos ni el AUC. El valor predictivo negativo calculado era bajo (68%) en la determinación a las 24 horas, lo que refleja la baja sensibilidad de la PCT en dicha población de estudio y el riesgo de falsos negativos. En nuestro estudio objetivamos de la misma manera que, en la segunda determinación, con un punto de corte mayor, aumentaba el valor predictivo positivo, con una mejor especificidad, pero peor sensibilidad, sin mejorar el rendimiento diagnóstico de la PCT.

En la tercera determinación el AUC fue de 0,53, sin capacidad discriminativa. Estos resultados están en consonancia con la cinética de dicho biomarcador y los resultados de otros estudios (400). Por otra parte, la mayoría de estos pacientes, en los que se había objetivado una elevación previa de la PCT, se encontraban en tratamiento antibiótico en este momento. Se ha demostrado en distintos estudios que la PCT disminuye entre el segundo y tercer día del inicio de una sepsis en pacientes críticos con la adecuada terapia antibiótica (370) (423), y mantener niveles altos puede indicar una falta de respuesta al tratamiento (397).

Los puntos de corte utilizados en los diferentes estudios también son muy variables, lo que depende de la población y la etiología infecciosa de los trabajos. Recientemente se ha publicado a través de un consenso internacional de expertos, unos puntos de corte de PCT para pacientes críticos para estimar la probabilidad de infección bacteriana. Estas guías proponen un punto de corte de 0,5 ng/mL para el inicio de antibiótico, realizando una estratificación individual del riesgo y teniendo en cuenta el grado de sospecha clínica de infección (234).

6.3 Recuento leucocitario

Respecto al recuento leucocitario, en la primera determinación se obtuvo un AUC cercano a 0,5, sin capacidad discriminativa, y que no permite establecer un punto de corte. En la segunda determinación el AUC fue de 0,57, y se obtuvo el mejor resultado en la tercera determinación con un AUC de 0,67 para un punto de corte de 15000, con una sensibilidad del 44% y una especificidad del 96%. Además, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con infección y los pacientes sin infección en la determinación realizada a las 72-96 horas de la sospecha de infección. Estos resultados son superponibles a lo descrito en otros estudios, en los que no se han visto diferencias entre el valor de leucocitos entre pacientes sin infección, infección localizada, sepsis y shock séptico en la determinación inicial (402). La pobre capacidad diagnóstica de infección del recuento leucocitario es un hallazgo consistente en la literatura (254). Lautz et al (399) objetivaron en un estudio retrospectivo para diferenciar infección grave de infección vírica o inflamación de otra etiología en el paciente pediátrico crítico

un AUC para el recuento leucocitario de 0,55, presentando resultados similares estudios realizados en adultos (397). En el niño con fiebre sin foco, nuestros resultados también son superponibles a lo descrito en la literatura (233) (424). Por otra parte, la cinética de los leucocitos es más lenta que la del resto de biomarcadores estudiados, lo que puede explicar sus mejores valores en la tercera determinación.

6.4 Comparación de los biomarcadores de infección

Uno de los hallazgos de nuestro trabajo es que la capacidad diagnóstica de la PCR ha sido ligeramente mejor tanto en la primera como en la segunda determinación respecto la PCT. La mayoría de los trabajos publicados sugieren una mejor capacidad diagnóstica de la PCT para la infección bacteriana (121) (224) (233) (397) (401) (405)(425) (426) (427); al contrario que nuestros resultados. Sin embargo, sí que encontramos estudios que han mostrado una capacidad diagnóstica similar de la PCR y la PCT. En la valoración del paciente con fiebre sin foco, dos de las grandes revisiones sistemáticas han mostrado una capacidad diagnóstica similar de la PCR y la PCT (393), con mejores resultados que el recuento leucocitario. El estudio de Nielsen et al (398) en el paciente pediátrico crítico, también objetivó un resultado similar al nuestro, presentando la PCR una curva ROC mejor que la PCT. De la misma manera, Lautz et al (399) objetivaron que la PCT no era superior a la PCR para diferenciar infección grave de infección vírica o inflamación de otra etiología en el paciente pediátrico crítico, con un área bajo la curva similar entre la PCT y la PCR, ambas superiores al recuento leucocitario, con resultados similares al trabajo realizado por Mandell et al (415) y Downes et al (400). Estos estudios, al analizar los falsos negativos de su cohorte, objetivaron que aquellos pacientes con infecciones localizadas del SNC, de partes blandas, infecciones óseas e infecciones del tracto respiratorio mantenían niveles de PCT bajos. Estos resultados junto nuestros hallazgos ponen de manifiesto que la PCT no siempre es útil en el diagnóstico de infecciones bacterianas localizadas. Por este motivo, creemos que la capacidad diagnóstica de la PCT no ha sido superior a la PCR, ya que se han analizado todas las infecciones bacterianas en conjunto, independientemente del foco o de si existe bacteriemia asociada.

En todos los estudios realizados se muestra, de forma similar a lo encontrado en el nuestro, una mayor capacidad diagnóstica de la PCT y la PCR sobre el recuento leucocitario (121) (233) (397) (402) (405) (425) (426) (427)

6.5 Papel de los biomarcadores en el diagnóstico de sepsis

El diagnóstico precoz de la sepsis en el paciente pediátrico crítico y el inicio de la antibioterapia, son dos pilares fundamentales para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por este motivo, uno de los ámbitos en los que más se ha evaluado y demostrado la utilidad de los biomarcadores de infección es en la sepsis. En nuestro trabajo, se realizó un análisis para evaluar la capacidad diagnóstica de la PCR y la PCT para dicha patología en nuestra cohorte.

Uno de los hallazgos más interesantes, es que, para el diagnóstico de sepsis, objetivamos una mejora franca del rendimiento diagnóstico tanto de la PCR como de la PCT. Para la PCR, la sensibilidad calculada fue de 72% y la especificidad de 80%, con un punto de corte de 5,7 mg/dL un AUC de 0,74. Para la PCT, para un punto de corte de 2,95 ng/mL, la sensibilidad fue de 82% y la especificidad de 87%, con un AUC de 0,9.

Numerosos estudios y metaanálisis han evaluado el papel de la PCR y la PCT en el diagnóstico de sepsis. En pacientes adultos, los valores publicados en literatura en los diferentes trabajos de un centro o multicéntricos son muy variables, calculando para la PCR una sensibilidad y especificidad con rangos muy amplios (35-100% y 24-87% respectivamente), y de manera similar para la PCT (sensibilidad 55-100% y especificidad 69-87%) (428) (429) (430) (431) (432). Respecto a los metaanálisis realizados, los dos más recientes publicados por Tan et al (430) y Kondo et al (433), muestran una buena capacidad diagnóstica por parte de la PCT para el diagnóstico de sepsis y moderada por parte de la PCR. Tan et al (430) calcularon un AUC para la PCR de 0,73 con una sensibilidad y especificidad del 80 y 61% respectivamente; y un AUC de 0,85 para la PCT, con una sensibilidad de 80% y especificidad de 77%. En el trabajo de Kondo et al (433), que también valoraba el rendimiento diagnóstico de la presepsina, el AUC calculado para la PCT fue de 0,84, con una sensibilidad de 80% y especificidad del 75%, utilizando un punto de corte de 0,5 ng/mL. Otros metaanálisis previos han mostrado valores similares, con AUC para la PCT de 0,78-0,85 y en torno 0,77 para la PCR(322) (429) (432) (431).

En el paciente pediátrico, cuatro metaanálisis han evaluado la utilidad diagnóstica de los biomarcadores de infección en sepsis, con resultados variables según el grupo de pacientes de estudio. Bell et al (119) llevaron a cabo un metaanálisis para evaluar el valor de la PCT en la sepsis de origen meningocócica, calculando un AUC combinada de 0,95, con una sensibilidad de 0,89 y especificidad de 74%. Lin et al (120), evaluaron el valor de la PCT para la detección de sepsis en pacientes neutropénicos, calculando una sensibilidad del 59%, especificidad del 76%. Yoon et al (264) publicaron recientemente un metaanálisis para la evaluación de diferentes biomarcadores en el diagnóstico de sepsis en niños, calculando una sensibilidad para la PCT de

79%, especificidad 75%, LR negativa 0,28, AUC 0,82; y para la PCR sensibilidad 51%, especificidad 81%, LR negativa 0,6, y AUC 0,71. Otro metaanálisis realizado en niños investigó la capacidad discriminatoria de la PCT entre sepsis y cuadros de SIRS, mostrando peores resultados, con una sensibilidad de 78% y especificidad del 57% (434).

La mayor parte de los estudios realizados en adultos y los dos metaanálisis que valoran el papel de la PCT en la sepsis en niños, lo hacen con el objetivo de diferenciar dicho cuadro con SIRS de causa no infecciosa, por lo que nuestros resultados no son del todo comparables. En el paciente pediátrico, hay varios estudios con una metodología similar a la nuestra. Rey et al (402) llevaron a cabo un estudio prospectivo en una UCIP, estudiando el valor de los biomarcadores para diferenciar situaciones de sepsis de no infección o infección localizada, objetivando una sensibilidad para la PCR del 72% y especificidad del 66%, con un AUC de 0,75 para un punto de corte de 5,65 mg/dL. Para la PCT se calculó un AUC de 0,91, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 83% para un punto de corte de 1,63 ng/mL, unos resultados muy similares a los nuestros. Enguix et al (435) llevaron a cabo un estudio similar, evaluando diferentes biomarcadores para el diagnóstico de sepsis bacteriana en niños y neonatos. En el grupo de niños objetivaron una capacidad diagnóstica muy buena tanto para la PCT como la PCR, con una AUC de 1 y 0,93 respectivamente. En este trabajo, el mejor punto de corte calculado para la PCT fue de 6.1 ng/mL y de 2,3 mg/dL para la PCR. Dicho estudio comparaba pacientes con sepsis con pacientes sin sepsis y sin sospecha o diagnóstico de infección localizada, lo que puede justificar esos resultados tan buenos. Nuestro estudio incluye una población heterogénea de pacientes pediátricos críticos, con patología de diferente etiología, similar a muchas UCIP a nivel europeo. Se han tenido en cuenta sepsis de diferentes causas, con un pequeño número de etiología meningocócica, lo que puede explicar las diferencias.

Los valores de corte para la PCR calculados en la literatura varían entre 2 a 10 mg/dL, tanto en niños como adultos (402) (409) (435) (430). Nuestro punto de corte calculado para la PCR fue de 5,68 mg/dL, similar a la mayoría de estudios publicados, con unos niveles de sensibilidad y especificidad superponibles (409) (402) (435). Y, el mejor punto de corte para el diagnóstico de sepsis calculado para la PCT fue de 2,9 ng/mL. Los puntos de corte publicados en los diferentes estudios tiene un rango muy amplio (435) (436) (437) (438) (402), que va desde 0,6 ng/mL hasta 8 ng/mL. Rey et al (402) calcularon un punto de corte de 1,1 ng/mL, similar a los resultados de Castelli et al (392) para la predicción de sepsis en pacientes adultos, punto de corte algo menor que el calculado en nuestro trabajo. Arkander et al (438) calcularon un punto de corte de 2 ng/mL, con una sensibilidad de 88% y una especificidad de 100% para diferenciar SIRS de sepsis en pacientes pediátricos críticos, similar a nuestros resultados. La heterogeneidad

de los diferentes estudios en el diseño, los diferentes rangos de edad, la definición de sepsis y el grupo control seleccionado puede explicar estas diferencias. Así, por ejemplo, estudios que han evaluado el nivel de PCT para el diagnóstico de sepsis meningocócica obtienen puntos de corte mayores (435), ya que la sepsis meningocócica produce un cuadro de SIRS grave elevando los niveles de PCT de manera precoz.

Al contrario de los resultados que obtuvieron Suprin et al (436) y Ugarte et al (439), nosotros hemos objetivado que la PCT es más sensible y específica que la PCR para el diagnóstico de sepsis, resultados consistentes con la mayoría de los estudios publicados (402) (437) (438) (440) (432) (431) (322) (430) (435). Como vemos, la PCT ha mostrado mejor sensibilidad y especificidad que la PCR en nuestro trabajo y la mayoría de los estudios realizados, siendo principalmente útil para identificar cuadros de sepsis, y mejorando el valor predictivo negativo a mayor es su valor (119) (120) (121) (232) (233) .

X. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar: en primer lugar, las limitaciones propias de ser un estudio de un solo centro. Por este motivo, los resultados no pueden extrapolarse a otras Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos que atiendan pacientes con diferente patología o complejidad.

En segundo lugar, en nuestro estudio incluimos pacientes que requerían ingreso en Cuidados Intensivos por presentar patología médica grave y también pacientes con patología derivada de intervenciones quirúrgicas (principalmente en el postoperatorio de cirugía cardiaca incluida la cirugía cardiaca neonatal). Por lo que, el porcentaje de prescripción de antibióticos, así como los diferentes factores que predisponen al uso de los mismos pueden diferir de otras unidades que atienden diferente patología. Sin embargo, nos permite conocer y encontrar puntos de mejora en la práctica diaria en la propia unidad de estudio, y comparar los datos antes y después de la realización de intervenciones. Además, los factores que predisponen al uso de antibióticos en pacientes críticos pueden establecerse mejor en una población homogénea como la del estudio que en estudios multicéntricos con diferentes protocolos de actuación.

Por otro lado, al tratarse de un estudio observacional, aunque aporta información acerca de factores asociados y su fuerza de asociación, no permite establecer una relación causal entre los diferentes factores predisponentes al uso y el mantenimiento del antibiótico, o entre los factores de riesgo específicos de infección.

Otras de las limitaciones es que a pesar de que existen protocolos de actuación y la toma de decisiones es consensuada, la decisión de iniciar el tratamiento antibiótico suele ser individualizada porque en muchas ocasiones se debe actuar de forma rápida sin consenso. Esto añade un componente de variabilidad, que no se ha tenido en cuenta a la hora de analizar los datos.

Además, en nuestro estudio no se analizaron los factores de riesgo por cada grupo de infección nosocomial, sino en conjunto, por lo que pueden existir factores asociados que no hemos detectado en nuestro análisis.

Una fortaleza de nuestro trabajo es que estudia en una misma población los factores predisponentes al uso de antibiótico, y los compara con los factores de riesgo de infección en la misma cohorte, aportando información sobre la influencia de estos factores en la decisión de iniciar antibiótico y si realmente se correlacionan con la presencia de infección bacteriana. Al ser

el tiempo de seguimiento del estudio tan amplio, permite analizar la incidencia de las diferentes infecciones que se atienden en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, con una muestra suficiente para poder valorar los diferentes factores de riesgo de infección detectados. El manejo de la antibioterapia es un campo poco estudiado en niños, pero no por ello menos importante, por las implicaciones la optimización y el ahorro en el consumo de antibióticos.

XI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Las infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad más frecuentes detectadas son la neumonía, la sepsis y las infecciones del sistema nervioso central, siendo los aislamientos bacterianos más frecuentes *N. meningitidis*, seguida de *S. pneumonie*, *S. aureus* y *S. pyogenes*. El 24% de las bacterias detectadas en las infecciones adquiridas en la comunidad han sido gérmenes multirresistentes, la mayoría en pacientes con enfermedades crónicas de base.
2. La infección bacteriana nosocomial más frecuente es la bacteriemia de origen desconocido, siendo *E.coli* la bacteria más frecuente, seguida de *Enterococo faecalis* y *S. aureus*. El 18% de los gérmenes detectados fueron bacterias multirresistentes, siendo el más frecuente *E.coli BLEE*.
3. Según los datos de nuestro estudio, los principales factores predictores independientes para iniciar tratamiento antibiótico son: la fiebre, los datos clínicos o radiológicos de infección localizada, la clínica compatible con bacteriemia y/o un cuadro clínico de SIRS; la demostración de decrecimiento bacteriano; encontrar líquido orgánico patológico; valor del PRISM al ingreso, la presencia de enfermedad neurológica y el valor de la PCR ante la sospecha de infección.
4. En más de la mitad de los pacientes que recibieron antibiótico en ausencia de infección bacteriana, el tratamiento se prolongó más de 72 horas.
5. La antibioterapia prolongada se asoció a mayor complejidad y gravedad clínica, mayor duración de uso de dispositivos invasivos y estancias más prolongadas en UCIP. La fiebre fue el único factor predictor asociado al mantenimiento del antibiótico en ausencia de infección.
6. En nuestra cohorte, la fiebre, el cuadro de SIRS/bacteriemia, la enfermedad neurológica y el valor de la PCR ante la sospecha de infección se detectaron como factores predictores de infección bacteriana e inicio de la antibioterapia. En cambio, el valor del PRISM al ingreso y la presencia de una situación de inmunodeficiencia/inmunosupresión

sólo se identificaron como variables predictoras de recibir antibiótico, pero no de infección.

7. Se han identificado como factores de riesgo de infección nosocomial la edad, el antecedente de prematuridad, la presencia de una enfermedad digestiva, el valor del PRISM al ingreso, la presencia de fiebre, la inmunodeficiencia / inmunosupresión, la duración de dispositivos invasivos, la nutrición parenteral y el valor de PCR ante la sospecha de infección.
8. Los valores de PCR y PCT fueron mayores en los pacientes con infección bacteriana tanto en la determinación con la sospecha de infección como a las 24 horas.
9. La PCR y la PCT mostraron una capacidad diagnóstica moderada a la hora de detectar infección bacteriana en la población estudiada, con una sensibilidad del 92% y 60%, especificidad del 54% y 73%, VPN de 84% y 82%, y un área bajo la curva ROC de 0,77 y 0,7 respectivamente. Para el diagnóstico de sepsis, la PCT presentó una mejoría franca de su capacidad diagnóstica, con una sensibilidad del 82%, especificidad del 87%, VPN 84% y un AUC ROC de 0,9; valores superiores a los calculados para la PCR.
10. El manejo de la antibioterapia en la Unidades de Cuidados Intensivos es complejo, iniciando el tratamiento en pacientes más graves, aumentando el espectro antibiótico sin datos objetivos que los justifiquen y manteniendo el tratamiento aún en ausencia de infección. El desarrollo de mejores técnicas de detección microbiológica y el uso de protocolos de revisión de la antibioterapia son fundamentales en el uso racional de antibióticos.

XII. CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no existe conflicto de intereses alguno en la elaboración de este trabajo de investigación.

XIII. ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Indicadores de calidad de la SECIP referentes a las IRAS..... | 20 |
| Tabla 2. Alteraciones fisiopatológicas en el paciente crítico que afectan a la farmacocinética de los antibióticos..... | 23 |
| Tabla 3. Criterios de ingreso en UCIP relacionados con las infecciones | 32 |
| Tabla 4. Definiciones sepsis, sepsis grave y shock séptico | 34 |
| Tabla 5. Recomendaciones tratamiento sepsis | 37 |
| Tabla 6. Tratamiento de la neumonía del paciente hospitalizado (Guías de Consenso Españolas) | 42 |
| Tabla 7. Diagnóstico diferencial etiológico de la meningitis según la citobioquímica..... | 45 |
| Tabla 8. Etiología y antibioterapia según grupo de paciente | 47 |
| Tabla 9. Factores de riesgo de infección de CVC | 52 |
| Tabla 10. Criterios diagnósticos de BRC..... | 53 |
| Tabla 11. Recomendaciones IDSA retirada de CVC..... | 53 |
| Tabla 12. Criterios diagnósticos IRAV CDC 2008 simplificados..... | 57 |
| Tabla 13. Proyecto Bacteriemia Zero | 61 |
| Tabla 14. Paquete de medidas del proyecto Neumonía Zero | 62 |
| Tabla 15. Medidas Proyecto ITU-Zero..... | 62 |
| Tabla 16. Paquete de medidas proyecto resistencia Zero | 63 |
| Tabla 17. Lista de la OMS de bacterias más relevantes para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos..... | 65 |
| Tabla 18. Factores que pueden influir en el inicio de antibioterapia | 82 |
| Tabla 19. Indicaciones de ECMO..... | 90 |
| Tabla 20. Características de los pacientes incluidos en el estudio | 100 |
| Tabla 21. Días de uso de dispositivos invasivos / factores de riesgo extrínsecos de infección.103 | |
| Tabla 22. Etiología de las infecciones en el periodo de estudio | 104 |
| Tabla 23. Diagnósticos de infección adquirida en la comunidad..... | 105 |
| Tabla 24. Infecciones por gérmenes multirresistentes (MDR) | 107 |
| Tabla 25. Crecimientos microbiológicos bacterianos de las infecciones adquiridas en la comunidad..... | 109 |
| Tabla 26. Descripción de los pacientes con criterios de sepsis y shock séptico | 110 |
| Tabla 27. Detección microbiológica por grupos de infección en infecciones víricas adquiridas en la comunidad | 111 |
| Tabla 28. Medidas de incidencia de las infecciones asociadas a dispositivo | 114 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 29. Detección microbiológica por grupo de infección nosocomial de etiología bacteriana | 116 |
| Tabla 30. Infecciones fúngicas nosocomiales | 117 |
| Tabla 31. Pacientes con antibióticos sin infección bacteriana | 119 |
| Tabla 32. Duración de la antibioterapia por grupo de infección | 120 |
| Tabla 33. Motivos de escalada del antibiótico y crecimiento bacterianos por grupo | 122 |
| Tabla 34. Estudio comparativo pacientes que recibieron antibiótico / pacientes sin antibiótico | 124 |
| Tabla 35. Factores que pueden influir en la toma de decisiones de inicio de antibioterapia... | 125 |
| Tabla 36. Factores asociados con la toma de antibióticos | 127 |
| Tabla 37. Comparación grupo con antibioterapia prolongada y grupo sin antibioterapia prolongada | 129 |
| Tabla 38. Factores asociados con el mantenimiento de la antibioterapia..... | 131 |
| Tabla 39. Comparación grupo con infección bacteriana / grupo sin infección | 133 |
| Tabla 40. Factores predictores de infección bacteriana | 135 |
| Tabla 41. Análisis comparativo grupo de pacientes con/sin infección asociado a la asistencia sanitaria..... | 137 |
| Tabla 42. Factores predictores de infección nosocomial..... | 139 |
| Tabla 43. Valores de PCR en el grupo con infección bacteriana / grupo sin infección | 140 |
| Tabla 44. Exactitud de la PCR en la detección de infección bacteriana y puntos de corte | 142 |
| Tabla 45. Valores de PCT grupo infección bacteriana / grupo no infección bacteriana | 144 |
| Tabla 46. Exactitud de la PCT en la detección de infección bacteriana y puntos de corte | 146 |
| Tabla 47. Análisis comparativo valor de leucocitos grupo con infección / sin infección | 148 |
| Tabla 48. Tabla 46. Exactitud del valor de leucocitos en la detección de infección bacteriana y puntos de corte | 149 |
| Tabla 49. Exactitud de los valores de PCR y PCT en la detección de sepsis | 152 |

XIV. ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Factores que afectan a la toma de decisiones en el tratamiento antibiótico..... | 25 |
| Figura 2. Esquema en el manejo antibiótico | 27 |
| Figura 3. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antibióticos | 30 |
| Figura 4. Gérmenes detectados en las IRAS en UCIP según el registro ENVIN-HELICS 2019 | 49 |
| Figura 5. Mecanismos de resistencia bacteriana..... | 64 |
| Figura 6. Cinética de biomarcadores | 67 |
| Figura 7. Estructura de la PCT..... | 68 |
| Figura 8. Fórmula para el cálculo del tamaño muestral en estudios de cohortes..... | 80 |
| Figura 9. Diagrama de clasificación de pacientes | 81 |
| Figura 10. Rangos de edad de los pacientes ingresados y mortalidad por grupo | 99 |
| Figura 11. Distribución de los pacientes por rango de PRISM III..... | 101 |
| Figura 12. Motivos de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio | 101 |
| Figura 13. Tipos de catéteres utilizados..... | 102 |
| Figura 14. Etiología de las infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad..... | 106 |
| Figura 15. Aislamientos bacterianos totales | 107 |
| Figura 16. Grupos de infección relacionada con la asistencia sanitaria..... | 112 |
| Figura 17. Grupos etiológicos de infección bacteriana nosocomial | 113 |
| Figura 18. Crecimientos bacterianos | 115 |
| Figura 19. Diagrama de clasificación de los pacientes..... | 118 |
| Figura 20. Cuadros clínicos de los pacientes que recibieron antibioterapia, pero no presentaron una infección bacteriana | 119 |
| Figura 21. Adecuación antibioterapia | 121 |
| Figura 22. Determinación 2 PCR grupo infección bacteriana / no infección..... | 141 |
| Figura 23. Determinación 1 PCR grupo infección bacteriana / no infección..... | 141 |
| Figura 24. Determinación 3 PCR grupo infección bacteriana / no infección..... | 141 |
| Figura 25. Curva ROC valor PCR inicial | 142 |
| Figura 26. Curva ROC. Medición PCR a las 24 horas | 143 |
| Figura 27. Curva ROC. Medición PCR 72-96 horas | 143 |
| Figura 28. Valor PCT inicial grupo infección bacteriana / no infección..... | 144 |
| Figura 29. Valor PCT 24 horas grupo infección bacteriana / no infección | 145 |
| Figura 30. Valor PCT 72-96 horas grupo infección bacteriana / no infección | 145 |
| Figura 31. Curva ROC medición de PCT inicial | 146 |

| | |
|---|-----|
| Figura 32. Curva ROC valor PCT a las 24 horas | 147 |
| Figura 33. Curva ROC PCT a las 72-96 horas..... | 147 |
| Figura 34. Valor de leucocitos a las 72-96 horas grupo infección bacteriana / no infección | 148 |
| Figura 35. Curva ROC determinación 1 leucocitos..... | 150 |
| Figura 36. Curva ROC determinación 2 leucocitos..... | 150 |
| Figura 37. Curva ROC determinación 3 leucocitos..... | 151 |
| Figura 38. Curva ROC PCR detección sepsis | 152 |
| Figura 39. Curva ROC PCT detección sepsis..... | 153 |

XV. ANEXOS

1. PRISM III score
2. Criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria (SIRS)
3. Informe del Comité de ética de investigación

ANEXO 1. PRISM III score

Table 1: PRISM III score

| Variables | Age restrictions and Range | | Score |
|--|----------------------------|--------------------|-------|
| Systolic blood pressure in mm Hg | Infants 130-160 | Children 50-200 | 2 |
| | 55-65 >160 | 65-75 >200 | 6 |
| | 40-54 < 40 | 50-64 <50 | 7 |
| Diastolic blood pressure in mm Hg | All ages >110 | | 6 |
| Heart rate in beats per minute | Infants > 160 | Children > 150 | 4 |
| | <90 | < 80 | 4 |
| Respiratory rate in breaths per minute | Infants 61-90 | Children 51-70 | 1 |
| | >90 | > 70 | 5 |
| | apnea | apnea | 5 |
| PaO ₂ /FiO ₂ | All ages | 200-300 | 2 |
| | | <200 | 3 |
| PaCO ₂ in torr (mm Hg) | All ages | 51-65 | 1 |
| | | >65 | 5 |
| Glasgow coma score | All ages | <8 | 6 |
| Pupillary reactions | All ages | Unequal or dilated | 4 |
| | | Fixed and dilated | 10 |
| PT/PTT | All ages | 1.5 times control | 2 |
| Total bilirubin mg/dL | >1 month | > 3.5 | 6 |
| Potassium in mEq/L | All ages | 3.0-3.5 | 1 |
| | | 6.5-7.5 | 1 |
| | | < 3.0 | 5 |
| | | > 7.5 | 5 |
| Calcium in mg/dL | All ages | 7.0-8.0 | 2 |
| | | 12.0-15.0 | 2 |
| | | <7.0 | 6 |
| | | >15.0 | 6 |
| Glucose in mg/dL | all ages | 40-60 | 4 |
| | | 250-400 | 4 |
| | | <40 | 8 |
| | | >400 | 8 |
| Bicarbonate in mEq/L | all ages | <16 | 3 |
| | | >32 | 3 |

Crit Care Med. 1996 May;24(5):743-52

ANEXO 2. Criterios Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)

Presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios (de los cuales al menos 1 debe ser el de la temperatura o el recuento leucocitario):

- Tª central > 38,5°C o < 36°C
- Taquicardia definida como > 2 DS para edad no debido otras causas (estímulos externos, drogas o dolor) o inexplicada y persistente > 30 min o bradicardia < p10 en niños menores de 1 año no debida a otras causas (estímulo vagal, B-bloqueantes, cardiopatía congénita) o inexplicada y persistente durante más de 30 min
- Taquipnea > 2 DS para la edad o necesidad de ventilación mecánica por un proceso agudo no debida a otras causas como enfermedad neuromuscular subyacente o anestesia
- Leucocitosis o leucopenia para edad (no debida a otras causas) o > 10% formas inmaduras

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan;6(1):2-8

ANEXO 3. Informe del Comité de ética



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



Nº CEIm: 18/218

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **29/05/2018** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: **"Identificación de factores determinantes en el uso de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos"**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios y las normas de funcionamiento interno del Comité. Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario 12 de Octubre** por la Dra. **DIAZ RUIZ LAURA** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 29 de mayo de 2018

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-05242157C, givenName=DULCE MARIA,
sn=UGALDE DIEZ, cn=UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
Fecha: 2018.06.04 12:16:47 +02'00'

Firmado: **Dra. Maria Ugalde Diez**
Secretaria del CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre.



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



ANEXO I: COMPOSICIÓN DEL CEIm

Nº CEIm: 18/218

TÍTULO: *Identificación de factores determinantes en el uso de antibióticos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos*

Investigador Principal: DIAZ RUIZ LAURA

Dª MARIA UGALDE DIEZ, SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE DE MADRID

Hace constar que:

1. En la reunión ordinaria celebrada el día **29/05/2018**, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación de referencia.
2. El CEIm del Hospital Universitario 12 de Octubre, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)
3. La composición del Ceim del Hospital Universitario 12 de Octubre que evaluó el proyecto fue la siguiente:
- 4.

PRESIDENTE

SECRETARIA

VICEPRESIDENTE

VOCALES:

Dra. Mª del Puy Goyache Gofí

Dra. María Ugaldé Díez

Dr. Luis Manuel Manso Sánchez

Dª Cristina Martín-Arriscado Arroba

Dª Mª Luisa Albelda de la Haza

Dª. Montserrat Pilas Pérez

Dr. Cesar Minué Lorenzo

Dr. Julián Palomino Doza

Dr. Eduardo Gutiérrez Martínez

Dr. Rafael San Juan Garrido

Dr. Roberto Rodríguez Jiménez

Dra. Ana Jiménez Ubieto

Dra. Estela Paz Artal

Dra. Eva Carro Díaz

Dra. Mar Espino Hernández

Dra. María del Carmen Riesco Martínez

Dra. Mercedes Catalán González

Dra. Raquel Siguín Gómez

Dra. Sarahi Elizabeth Valdez Acosta

Dra. Yolanda Rodríguez Gil

Sr. Francisco Javier Mazuecos Gómez

Sra. Sagrario Alegre Alonso

Sra. Mª Pilar Hernández Suarez

Farmacéutico Adjunto de Farmacia Hospitalaria

Dra. en Ciencias Biológicas

Medico Oncología

Licenciada Estadística

Licenciada Derecho

Diplomado Universitario en Enfermería

Médico de Familia de del Servicio Madrileño Salud

Medico Cardiología

Medico Nefrología

Medico Microbiología

Médico Psiquiatría

Médico Hematología

Medico Inmunología

Comisión de Investigación

Pediatra de Atención Primaria

Medico Oncología

Medico Intensivista

Farmacéutica Atención Primaria

Farmacóloga Clínica (Secretaria Técnica CEIm)

Médico Anatomía Patológica

Trabajador Social Ayuntamiento Madrid

Coordinadora AECC

Diplomado Universitario en Enfermería

XVI. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Shime N. Antimicrobials in the PICU: An Unresolved and Serious Matter. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Jun;19(6):581–2.
2. Fischer JE, Ramser M, Fanconi S. Use of antibiotics in pediatric intensive care and potential savings. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):959–66.
3. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P, Schwartz S, Atenafu E, et al. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jul;14(6):e280-288.
4. Ding H, Yang Y, Chen Y, Wang Y, Fan S, Shen X. Antimicrobial usage in paediatric intensive care units in China. *Acta Paediatr*. 2008 Jan;97(1):100–4.
5. Ciofi Degli Atti ML, Raponi M, Tozzi AE, Ciliento G, Ceradini J, Langiano T. Point prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy. *Euro Surveill*. 2008 Oct 9;13(41):19003.
6. Brogan TV, Thurm C, Hersh AL, Gerber JS, Smith MJ, Shah SS, et al. Variability in Antibiotic Use Across PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Jun;19(6):519–27.
7. Goycochea-Valdivia WA, Moreno-Ramos F, Paño-Pardo JR, Aracil-Santos FJ, Baquero-Artigao F, Del Rosal-Rabes T, et al. Identifying priorities to improve paediatric in-hospital antimicrobial use by cross-sectional evaluation of prevalence and appropriateness of prescription. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Nov;35(9):556–62.
8. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014 Aug;42(8):1749–55.
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*. 2021 Nov 1;49(11):e1063–143.
10. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, Carrara E, Foschi F, Döbele S, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Sep;17(9):990–1001.
11. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2018 Jan;472(1):159–72.
12. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1267–84.

13. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO et al. Comité Asesor de Prácticas de Control de Infecciones de Atención Médica (HICPAC). Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *Clin Infect Dis*. 2011 Mayo;52(9):e162-93.
14. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):625–63.
15. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics*. 2010 Dec;126(6):1067–73.
16. Paño-Pardo JR, Schüffelmann-Gutiérrez C, Escosa-García L, Laplaza-González M, Moreno-Ramos F, Gómez-Gil R, et al. Opportunities to improve antimicrobial use in paediatric intensive care units: a nationwide survey in Spain. *Clin Microbiol Infect* . 2016 Feb;22(2):171–7.
17. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN, et al. Group Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001 Jul 27;50(RR-13):1–35; quiz CE1-7.
18. Prevención y control de la infección nosocomial.pdf disponible en https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/chas/prevencion_y_control_de_la_infeccion_nosocomial.pdf
19. Hernández-Borges AA, Pérez-Estévez E, Jiménez-Sosa A, Concha-Torre A, Ordóñez-Sáez O, Sánchez-Galindo AC, et al. Set of Quality Indicators of Pediatric Intensive Care in Spain: Delphi Method Selection. *Pediatr Qual Saf*. 2017 Feb;2(1):e009.
20. Martín M.C; Cabré LI, Ruiz J, Blanch LI., Blanco J., Castillo F. et al. Sociedad española de Medicina intensiva crítica y Unidades coronarias (SEMICYUC), Sociedad española de enfermería intensiva y Unidades coronarias (SEEIUC) y Fundación Avedis Donabedian (FAD). Indicadores de calidad en el enfermo crítico *Med Intensiva*. *Medicina Intensiva*.2008 Jan;32(1):23-32
21. Pujol M, Limón E. General epidemiology of nosocomial infections. Surveillance systems and programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Feb;31(2):108–13.
22. Informe ENVIN-UCI 2019.pdf. Disponible en <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202019.pdf>.
23. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235–44.
24. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589–96.

25. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Oct 1;196(7):856–63.
26. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kisson N, et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA*. 2018 Jul 24;320(4):358–67.
27. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014 Nov;42(11):2409–17.
28. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, Hayes K, Centkowski S, Chilutti M, et al. Protocolized Treatment Is Associated With Decreased Organ Dysfunction in Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Sep;17(9):817–22.
29. Lane RD, Funai T, Reeder R, Larsen GY. High Reliability Pediatric Septic Shock Quality Improvement Initiative and Decreasing Mortality. *Pediatrics*. 2016 Oct;138(4):e20154153.
30. Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect Drug Resist*. 2020 Nov 11;13:4077–89.
31. Balada-Llasat JM, Rosenthal N, Hasbun R, Zimmer L, Bozzette S, Duff S, et al. Cost of managing meningitis and encephalitis among infants and children in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Apr;93(4):349–54.
32. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med*. 2001 Nov;21(4):387–92.
33. Auburtin M, Wolff M, Charpentier J, Varon E, Le Tulzo Y, Girault C, et al. Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2006 Nov;34(11):2758–65.
34. Muszynski JA, Knatz NL, Sargel CL, Fernandez SA, Marquardt DJ, Hall MW. Timing of correct parenteral antibiotic initiation and outcomes from severe bacterial community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Apr;30(4):295–301.
35. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2082–94.
36. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 May;62(5):807–15.

37. Pascual C, Trenchs V, Hernández-Bou S, Català A, Valls AF, Luaces C. Outcomes and infectious etiologies of febrile neutropenia in non-immunocompromised children who present in an emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Oct;35(10):1667–72.
38. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2012 Oct;12(10):774–80.
39. Le Terrier C, Vinetti M, Bonjean P, Richard R, Jarrige B, Pons B, et al. Impact of a restrictive antibiotic policy on the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in an endemic region: a before-and-after, propensity-matched cohort study in a Caribbean intensive care unit. *Crit Care (2021)* 25:261 2021 Jul 26;25(1):261.
40. Willems J, Hermans E, Schelstraete P, Depuydt P, De Cock P. Optimizing the Use of Antibiotic Agents in the Pediatric Intensive Care Unit: A Narrative Review. *Paediatr Drugs*. 2021 Jan;23(1):39–53.
41. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498–509.
42. Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Vande Walle J, De Paepe P, De Cock PA. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2020 Jan;35(1):25–39.
43. Roberts JA, Roberts MS, Semark A, Udy AA, Kirkpatrick CM, Paterson DL, et al. Antibiotic dosing in the “at risk” critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics /pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiol*. 2011 Feb 20;11:3.
44. Himebauch AS, Kilbaugh TJ, Zuppa AF. Pharmacotherapy during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Oct;12(10):1133–42.
45. Principi N, Esposito S. Antibiotic-related adverse events in paediatrics: unique characteristics. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Sep;18(9):795–802.
46. Evaluación básica función renal. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/02_evaluacion_basica_fr.pdf
47. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar;79(3):395–404.
48. Hulscher MEJL, Grol RPTM, van der Meer JWM. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010 Mar;10(3):167–75.
49. Aarts M-AW, Brun-Buisson C, Cook DJ, Kumar A, Opal S, Rocker G, et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: Does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med*. 2007 Aug;33(8):1369–78.

50. Thomas Z, Bandali F, Sankaranarayanan J, Reardon T, Olsen KM, Critical Care Pharmacotherapy Trials Network. A Multicenter Evaluation of Prolonged Empiric Antibiotic Therapy in Adult ICUs in the United States. *Crit Care Med*. 2015 Dec;43(12):2527–34.
51. Patzke CL, Armahizer MJ, Badjatia N, Motta M. A Retrospective Analysis of Prolonged Empiric Antibiotic Therapy for Pneumonia Among Adult Neurocritical Care Patients. *The Neurohospitalist*. 2019 Jan;9(1):15–21.
52. Fontela PS, Quach C, Karim ME, Willson DF, Gilfoyle E, McNally JD, et al. Determinants of Antibiotic Tailoring in Pediatric Intensive Care: A National Survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Sep; 18(9):e395-e405.
53. Noël KC, Papenburg J, Lacroix J, Quach C, O'Donnell S, Gonzales M, et al. International Survey on Determinants of Antibiotic Duration and Discontinuation in Pediatric Critically ill Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Sep; 21(9):e696-e706
54. Pea F, Viale P, Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):1009–34.
55. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):985–95.
56. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Apr;33(4):322–7.
57. The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs (cdc.gov). Disponible en <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/core-elements.pdf>
58. Cisneros JM, Pérez-Moreno MA, Gil-Navarro MV. Política de antibióticos. Comisión de Infecciones y uso de antimicrobianos. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014 Oct 1;32(8):533–6.
59. Strategic Action Plan to reduce the risk of selection and dissemination of antibiotic resistance. :37.
60. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp*. 2012 Feb;36(1):33.e1-30.
61. Horcajada JP, Grau S, Paño-Pardo JR, López A, Oliver A, Cisneros JM, et al. Antimicrobial stewardship in Spain: Programs for Optimizing the use of Antibiotics (PROA) in Spanish hospitals. *Germes*. 2018 Sep;8(3):109–12.
62. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;2:CD003543.

63. Adams SM, Ngo L, Morphew T, Babbitt CJ. Does an Antimicrobial Time-Out Impact the Duration of Therapy of Antimicrobials in the PICU? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2019 Jun;20(6):560–7.
64. NICE antimicrobial stewardship: right drug, dose, and time? *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):717.
65. Champion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med*. 2018 Dec;33(12):647–55.
66. Le Saux N, Robinson J. Pneumonia in healthy Canadian children and youth: Practice points for management. *Paediatr Child Health*. 2011 Aug;16(7):417–24.
67. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med*. 2002 Mar 25;162(6):682–8.
68. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. 2020 Jul;46(7):1404–17.
69. Razazi K, Mekontso Dessap A, Carteaux G, Jansen C, Decousser J-W, de Prost N, et al. Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):61.
70. Dangerfield B, Chung A, Webb B, Seville MT. Predictive value of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal swab PCR assay for MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):859–64.
71. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr ;62(8):1009–17.
72. Rimawi RH, Mazer MA, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med*. 2013 Sep;41(9):2099–107.
73. Turza KC, Politano AD, Rosenberger LH, Riccio LM, McLeod M, Sawyer RG. De-Escalation of Antibiotics Does Not Increase Mortality in Critically Ill Surgical Patients. *Surg Infect*. 2016 Feb;17(1):48–52.
74. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(6):R267.
75. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 May;52(10):1232–40. 6. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Nov 19;290(19):2588–98.

77. Pugh RJ, Cooke RPD, Dempsey G. Short course antibiotic therapy for Gram-negative hospital-acquired pneumonia in the critically ill. *J Hosp Infect.* 2010 Apr;74(4):337–43.
78. Llewelyn MJ, Fitzpatrick JM, Darwin E, SarahTonkin-Crine I, Gorton C, Paul J, et al. The antibiotic course has had its day. *BMJ.* 2017 Jul 26;358: j3418.
79. Molyneux E, Nizami SQ, Saha S, Huu KT, Azam M, Bhutta ZA, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet.* 2011 May ;377(9780):1837–45.
80. I Moussaoui R, de Borgie CAJM, van den Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GEL, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double-blind study. *BMJ.* 2006 Jun;332(7554):1355.
81. Lassi ZS, Imdad A, Bhutta ZA. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct ;10:CD008032.
82. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):819–27.
83. Chang I, Schibler A. Ventilator Associated Pneumonia in Children. *Paediatr Respir Rev.* 2016 Sep; 20:10–6.
84. Beardmore RE, Peña-Miller R, Gori F, Iredell J. Antibiotic Cycling and Antibiotic Mixing: Which One Best Mitigates Antibiotic Resistance? *Mol Biol Evol.* 2017 Apr ;34(4):802–17.
85. van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr;18(4):401–9.
86. Fuentes-Hernandez A, Plucain J, Gori F, Pena-Miller R, Reding C, Jansen G, et al. Using a sequential regimen to eliminate bacteria at sublethal antibiotic dosages. *PLoS Biol.* 2015 Apr;13(4):e1002104.
87. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality? *J Crit Care.* 2010 Dec;25(4):641–6.
88. Béranger A, Benaboud S, Urien S, Moulin F, Bille E, Lesage F, et al. Piperacillin Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization in Critically Ill Children with Normal and Augmented Renal Clearance. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Feb;58(2):223–33.
89. De Cock PAJG, van Dijkman SC, de Jaeger A, Willems J, Carlier M, Verstraete AG, et al. Dose optimization of piperacillin/tazobactam in critically ill children. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jul 1;72(7):2002–11.

90. Gwee A, Cranswick N, McMullan B, Perkins E, Bolisetty S, Gardiner K, et al. Continuous Versus Intermittent Vancomycin Infusions in Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019 Feb;143(2):e20182179.
91. Muller AE, Huttner B, Huttner A. Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactams and Other Antibiotics in the Intensive Care Unit: Which Agents, Which Patients and Which Infections? *Drugs*. 2018 Mar;78(4):439–51.
92. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β -lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? *J Antimicrob Chemother*. 2015 Dec;70(12):3178–83.
93. Al-Metwali B, Mulla H. Personalised dosing of medicines for children. *J Pharm Pharmacol*. 2017 May;69(5):514–24.
94. Abdulla A, Edwina AE, Flint RB, Allegaert K, Wildschut ED, Koch BCP, et al. Model-Informed Precision Dosing of Antibiotics in Pediatric Patients: A Narrative Review. *Front Pediatr*. 2021; 9:624639.
95. Berthaud R, Benaboud S, Hirt D, Genuini M, Oualha M, Castelle M, et al. Early Bayesian Dose Adjustment of Vancomycin Continuous Infusion in Children: a Randomized Controlled Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Oct ;AAC.01102-19.
96. Neuner EA, Pallotta AM, Lam SW, Stowe D, Gordon SM, Procop GW, et al. Experience With Rapid Microarray-Based Diagnostic Technology and Antimicrobial Stewardship for Patients With Gram-Positive Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov;37(11):1361–6.
97. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I, Oberhettinger P, Willmann M, Peter S. Evaluation of the Accelerate Pheno System for Fast Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing from Positive Blood Cultures in Bloodstream Infections Caused by Gram-Negative Pathogens. *J Clin Microbiol*. 2017 Jul;55(7):2116–26.
98. Roshdy DG, Tran A, LeCroy N, Zeng D, Ou F, Daniels LM, et al. Impact of a rapid microarray-based assay for identification of positive blood cultures for treatment optimization for patients with streptococcal and enterococcal bacteremia. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1411–4.
99. Sango A, McCarter YS, Johnson D, Ferreira J, Guzman N, Jankowski CA. Stewardship approach for optimizing antimicrobial therapy through use of a rapid microarray assay on blood cultures positive for *Enterococcus* species. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec;51(12):4008–11.
100. Walker T, Dumadag S, Lee CJ, Lee SH, Bender JM, Cupo Abbott J, et al. Clinical Impact of Laboratory Implementation of Verigene BC-GN Microarray-Based Assay for Detection of Gram-Negative Bacteria in Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol*. 2016 Jul;54(7):1789–96.
101. Martínón-Torres F, Salas A, Rivero-Calle I, Cebey-López M, Pardo-Seco J, Herberg JA, et al. Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS Project): a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Jun;2(6):404–14.

102. de la Oliva P, Cambra-Lasaosa FJ, Quintana-Díaz M, Rey-Galán C, Sánchez-Díaz JI, Martín-Delgado MC, et al. Admission, discharge and triage guidelines for paediatric intensive care units in Spain. *An Pediatr*. 2018 May;88(5):287.e1-287.e11.
103. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223–30.
104. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 21;14:3863.
105. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2):e52–106.
106. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1147–57.
107. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Jan;6(1):2–8.
108. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
109. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018 Apr 1;172(4):312–4.
110. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 2;171(10):e172352.
111. Schlapbach LJ. Paediatric sepsis. *Curr Opin Infect Dis*. 2019 Oct;32(5):497–504.
112. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet Lond Engl*. 2006 Feb 4;367(9508):397–403.
113. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA, Decker BK, Yende S. Bacterial and Fungal Etiology of Sepsis in Children in the United States: Reconsidering Empiric Therapy. *Crit Care Med*. 2020 Mar;48(3):e192–9.
114. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin*. 1989 Apr;5(2):199–220.

115. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061–93.
116. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, Gottesman R, Gray M, Hutchison JS, et al. Effect of a Pediatric Early Warning System on All-Cause Mortality in Hospitalized Pediatric Patients: The EPOCH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar;319(10):1002–12.
117. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR, et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma*. 2009 Jun;66(6):1539–46; discussion 1546-1547.
118. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R, Bandera C, Fierman A, Rudy B. Implementation of an Inpatient Pediatric Sepsis Identification Pathway. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20144082.
119. Bell JM, Shields MD, Agus A, Dunlop K, Bourke T, Kee F, et al. Clinical and Cost-Effectiveness of Procalcitonin Test for Prodromal Meningococcal Disease-A Meta-Analysis. *PloS One*. 2015;10(6):e0128993.
120. Lin S-G, Hou T-Y, Huang D-H, He S-YR, Lin YD, Zhang L-Y, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and Neutropenia--a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Oct;31(10):e182-188.
121. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jul 15;39(2):206–17.
122. Florin TA, Ambroggio L, Brokamp C, Zhang Y, Rattan M, Crotty E, et al. Biomarkers and Disease Severity in Children With Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20193728.
123. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Oct;53(7):e25-76.
124. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):835–45.
125. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, et al. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
126. Jimenez Trujillo I, Lopez de Andres A, Hernandez-Barrera V, Martinez-Huedo MA, de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R. Decrease in the incidence and in hospital mortality of community-acquired pneumonia among children in Spain (2001-2014). *Vaccine*. 2017 Jun;35(30):3733–40.

127. Picazo JJ, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, Negreira S, Baquero-Artigao F, Hernández-Sampelayo T, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children under 15 years old in Madrid, Spain, 2007 to 2016: The HERACLES clinical surveillance study. *Vaccine*. 2019 Apr;37(16):2200–7.
128. Andrés-Martín A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García ML, Korta Murua J, Moreno-Pérez D, et al. Consensus Document on Community-Acquired Pneumonia in Children. SENP-SEPAR-SEIP. *Arch Bronconeumol*. 2020 Nov;56(11):725–41.
129. Ben-Shimol S, Greenberg D, Hazan G, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Dagan R. Seasonality of both bacteremic and nonbacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to nonpneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 May 1;60(9):1384–7.
130. García-García ML, Calvo C, Pozo F, Villadangos PA, Pérez-Breña P, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):808–13.
131. Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2016 Jul ;16:105.
132. Smith CM, Sandrini S, Datta S, Freestone P, Shafeeq S, Radhakrishnan P, et al. Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul ;190(2):196–207.
133. Blyth CC, Webb SAR, Kok J, Dwyer DE, van Hal SJ, Foo H, et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Mar;7(2):168–76.
134. Amillategui R, Cano-Portero R, Almazán-Isla J, Boix R, Delgado-Sanz, C. Díaz MO. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. ISCIII. Años 2017-2018. Madrid, 2020. Disponible en: Resultados de la Vigilancia <https://repisalud.isciii.es/handle/20.500.12105/6560>
135. Kutty PK, Jain S, Taylor TH, Bramley AM, Diaz MH, Ampofo K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2019 Jan 1;68(1):5–12.
136. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998 Jan 28;279(4):308–13.
137. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhoul J, Bonacorsi S, Naudin J, et al. Necrotizing pneumonia in children: report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Oct;32(10):1146–9.
138. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med*. 2008 Mar;14(3):243–9.

139. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2017 Aug 1;318(5):462–71.
140. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008 Jul;97(7):943–7.
141. Navarro D, García-Maset L, Gimeno C, Escribano A, García-de-Lomas J, Spanish Pneumococcal Infection Study Network. Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J Clin Microbiol*. 2004 Oct;42(10):4853–5.
142. Cao AMY, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 26;(12):CD009119.
143. Samson F, Gorostiza I, González A, Landa M, Ruiz L, Grau M. Prospective evaluation of clinical lung ultrasonography in the diagnosis of community-acquired pneumonia in a pediatric emergency department. *Eur J Emerg Med* 2018 Feb;25(1):65–70.
144. Boursiani C, Tsoia M, Koumanidou C, Malagari A, Vakaki M, Karapostolakis G, et al. Lung Ultrasound as First-Line Examination for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2017 Jan;33(1):62–6.
145. Klinger G, Chin CN, Beyene J, Perlman M. Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics*. 2000 Sep;106(3):477–82.
146. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011 May ;364(21):2016–25.
147. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Salvati D, Gentili M, Brusadelli T, et al. Epidemiological analysis on two decades of hospitalisations for meningitis in the United States. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;33(9):1519–24.
148. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jan;10(1):32–42.
149. Chang C-J, Chang W-N, Huang L-T, Huang S-C, Chang Y-C, Hung P-L, et al. Bacterial meningitis in infants: the epidemiology, clinical features, and prognostic factors. *Brain Dev*. 2004 Apr;26(3):168–75.
150. Crandall H, Christiansen J, Varghese AA, Russon A, Korgenski EK, Bengtson EK, et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Infections in Utah Children. *J Pediatr Infect Dis* . 2020 Dec ;9(6):650–5.
151. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198772.
152. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):952–60.

153. Kilpi T, Anttila M, Kallio MJ, Peltola H. Severity of childhood bacterial meningitis and duration of illness before diagnosis. *Lancet*. 1991 Aug ;338(8764):406–9.
154. Posadas E, Fisher J. Pediatric bacterial meningitis: an update on early identification and management. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2018 Nov;15(11):1–20.
155. Hoen B, Varon E, de Debroucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect*. 2019 Sep;49(6):405–41.
156. Wang Y, Liu X, Wang Y, Liu Q, Kong C, Xu G. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Child Nervous System* 2018 Feb;34(2):217–23.
157. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med*. 2002 Nov ;137(10):791–7.
158. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet*. 2003 Jun ;361(9374):2068–77.
159. Esen S, Leblebicioglu H. Prevalence of nosocomial infections at intensive care units in Turkey: a multicentre 1-day point prevalence study. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(2):144–8.
160. Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control*. 2003 Aug;31(5):291–5.
161. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1464–71.
162. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2115–21.
163. Esteban E, Ferrer R, Urrea M, Suarez D, Rozas L, Balaguer M, et al. The impact of a quality improvement intervention to reduce nosocomial infections in a PICU. *Pediatr Crit Care Med J*. 2013 Jun;14(5):525–32.
164. Hatachi T, Tachibana K, Takeuchi M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: a retrospective surveillance study. *J Intensive Care*. 2015; 3:44.
165. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):490–4.
166. Hatachi T, Inata Y, Moon K, Kawamura A, Yoshida K, Kinoshita M, et al. Effects of Healthcare-Associated Infections on Length of PICU Stay and Mortality. *Pediatr Crit Care Med* 2019 Nov;20(11):e503–9.

167. Zingg W, Hopkins S, Gayet-Ageron A, Holmes A, Sharland M, Suetens C, et al. Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*. 2017 Apr;17(4):381–9.
168. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):1–45.
169. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2018 Feb;42(1):5–36.
170. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):62–7.
171. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006 Jun;27(6):553–60.
172. Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, risk factors, and outcomes of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):481–5.
173. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Muschelli J, Harris JM, Rice TB, et al. Epidemiology of central line-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Dec;32(12):1200–8.
174. Lundgren IS, Zhou C, Malone FR, McAfee NG, Gantt S, Zerr DM. Central venous catheter repair is associated with an increased risk of bacteremia and central line-associated bloodstream infection in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Apr;31(4):337–40.
175. Kumar A, Alam A, Rani M, Ehtesham NZ, Hasnain SE. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2017 Dec;307(8):481–9.
176. Aldea Mansilla C, Martínez-Alarcón J, Gracia Ahufinger I, Guembe Ramírez M. Microbiological diagnosis of catheter-related infections. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin*. 2019 Dec ;37(10):668–72.
177. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin*. 2017 Apr;33(2):277–92.
178. Mhanna MJ, Elsheikh IS, Super DM. Risk factors and outcome of Ventilator Associated Tracheitis (VAT) in pediatric trauma patients. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Feb;48(2):176–81.
179. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Lehmann CU, Sydnor ERM, Cosgrove SE. Ventilator-associated tracheitis in children: does antibiotic duration matter? *Clin Infect Dis*. 2011 Jun;52(11):1324–31.

180. Wheeler DS, Whitt JD, Lake M, Butcher J, Schulte M, Stalets E. A Case-Control Study on the Impact of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med J*. 2015 Jul;16(6):565–71.
181. Beardsley AL, Nitu ME, Cox EG, Benneyworth BD. An Evaluation of Various Ventilator-Associated Infection Criteria in a PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2016 Jan;17(1):73–80.
182. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020 Jun ;24(1):383.
183. Bornstain C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Costa MA, Mourvillier B, et al. Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004 May 15;38(10):1401–8.
184. Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, Barrio JM, Desco M, Bouza E, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med*. 2009 Sep;35(9):1518–25.
185. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2018 Jan;44(1):1–11.
186. Alquraini M, Alshamsi F, Møller MH, Belley-Cote E, Almenawer S, Jaeschke R, et al. Sucralfate versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in adult critically ill patients: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2017 Aug;40:21–30.
187. Barbateskovic M, Marker S, Granholm A, Anthon CT, Krag M, Jakobsen JC, et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2019 Feb;45(2):143–58.
188. Tan B, Zhang F, Zhang X, Huang Y-L, Gao Y-S, Liu X, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2014 Apr;173(4):427–34.
189. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2002 May;109(5):758–64.
190. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):888–906.
191. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*. 1991 May;143(5 Pt 1):1121–9.
192. 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 Jun;36(5):309–32.

193. Klompas M, Magill S, Robicsek A, Strymish JM, Kleinman K, Evans RS, et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3154–61.
194. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1472–5.
195. Klompas M. Barriers to the adoption of ventilator-associated events surveillance and prevention. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Oct;25(10):1180–5.
196. Peña-López Y, Pujol M, Campins M, Lagunes L, Balcells J, Rello J. Assessing prediction accuracy for outcomes of ventilator-associated events and infections in critically ill children: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jul;24(7):732–7.
197. Iosifidis E, Chochliourou E, Violaki A, Chorafa E, Psachna S, Roumpou A, et al. Evaluation of the New Centers for Disease Control and Prevention Ventilator-Associated Event Module and Criteria in Critically Ill Children in Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Oct;37(10):1162–6.
198. Ziegler KM, Haywood JD, Sontag MK, Mourani PM. Application of the New Centers for Disease Control and Prevention Surveillance Criteria for Ventilator-Associated Events to a Cohort of PICU Patients Identifies Different Patients Compared With the Previous Definition and Physician Diagnosis. *Crit Care Med*. 2019 Jul;47(7):e547–54.
199. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Mar;28(1):105–19.
200. Grant MJ, Hardin-Reynolds T. Preventable Health Care-Associated Infections in Pediatric Critical Care. *J Pediatr Intensive Care*. 2015 Jun;4(2):79–86.
201. Shakeri A, Elterman DS. Catheter-associated Urinary Tract Infections in Children: Room for Improvement. Commentary on: Reducing Catheter-associated Urinary Tract Infections: A Quality-improvement Initiative. *Urology*. 2015 May;85(5):967–8.
202. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Feb;32(2):101–14.
203. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, Sohn AH, Levine GL, Siegel JD, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr*. 2002 Apr;140(4):432–8.
204. Bigelow AM, Koh W, Kinstler A, Conn SM, Geiser L, Wright CC, et al. Eliminating Catheter-Associated Urinary Tract Infections in a Pediatric Cardiac ICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Sep;21(9):e819–26.
205. PROYECTO ITU ZERO 2018-2020. Disponible en <https://seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2018/04/itu-zero/definitivo/PROYECTO-ITU-ZERO-2018-2020.pdf>
206. Salmanov A, Litus V, Vdovychenko S, Litus O, Davtian L, Ubogov S, et al. Healthcare-associated infections in intensive care units. *Wiad Lek*. 2019 May;72(5):963–9.

207. Palomar M, Álvarez-Lerma F, Riera A, Díaz MT, Torres F, Agra Y, et al. Impact of a national multimodal intervention to prevent catheter-related bloodstream infection in the ICU: the Spanish experience. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2364–72.
208. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J, et al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish “Zero-VAP” bundle. *Med Intensiva*. 2014 May;38(4):226–36.
209. Ista E, van der Hoven B, Kornelisse RF, van der Starre C, Vos MC, Boersma E, et al. Effectiveness of insertion and maintenance bundles to prevent central-line-associated bloodstream infections in critically ill patients of all ages: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):724–34.
210. Álvarez-Lerma F, Palomar-Martínez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU “Pneumonia Zero” Program. *Crit Care Med*. 2018 Feb;46(2):181–8.
211. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Mar;32(1):1–17.
212. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010 Sep;74(3):417–33.
213. Domingues S, Nielsen KM, da Silva GJ. Various pathways leading to the acquisition of antibiotic resistance by natural transformation. *Mob Genet Elem*. 2012 Nov ;2(6):257–60.
214. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56–66.
215. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 . Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>.
216. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318–27.
217. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008 Apr ;197(8):1079–81.
218. Bielicki JA, Lundin R, Sharland M, ARPEC Project. Antibiotic Resistance Prevalence in Routine Bloodstream Isolates from Children’s Hospitals Varies Substantially from Adult Surveillance Data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jul;34(7):734–41.
219. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, Raimondi F, Rossano F, Triassi M, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2007 Oct;67(2):135–41.

220. Logan LK, Nguyen DC, Scaggs Huang FA, Qureshi NK, Charnot-Katsikas A, Bartlett AH, et al. A Multi-Centered Case-Case-Control Study of Factors Associated With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Infections in Children and Young Adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 May;38(5):490–5.
221. Zerr DM, Miles-Jay A, Kronman MP, Zhou C, Adler AL, Haaland W, et al. Previous Antibiotic Exposure Increases Risk of Infection with Extended-Spectrum- β -Lactamase- and AmpC-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jul;60(7):4237–43.
222. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov;5(6):463–6.
223. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med*. 1930 Sep;52(4):561–71.
224. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Mar;32(3):177–90.
225. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2005 Nov;117(2):104–11.
226. Schneider H-G, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology (Phila)*. 2007 Aug;39(4):383–90.
227. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1512–25.
228. Fontela PS, Lacroix J. Procalcitonin: Is This the Promised Biomarker for Critically Ill Patients? *J Pediatr Intensive Care*. 2016 Dec;5(4):162–71.
229. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5):1112–7.
230. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2091–5.
231. Jones AE, Fiechtl JF, Brown MD, Ballew JJ, Kline JA. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2007 Jul;50(1):34–41.
232. England JT, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med*. 2014 Dec;47(6):682–8.
233. Yo C-H, Hsieh P-S, Lee S-H, Wu J-Y, Chang S-S, Tasi K-C, et al. Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2012 Nov;60(5):591–600.

234. Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Oct;13(5):578–85.
235. Martínez-Sagasti F, Velasco-López E, Domingo-Marín S, Gil-Perdomo JM. Usefulness of biomarkers on infection management: with or without them? *Rev EspQuimioter*. 2018 Sep;31 Suppl 1:43–6.
236. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):95–107.
237. Matthaïou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 Jun;38(6):940–9.
238. Bobillo-Perez S, Sole-Ribalta A, Balaguer M, Esteban E, Girona-Alarcon M, Hernandez-Platero L, et al. Procalcitonin to stop antibiotics after cardiovascular surgery in a pediatric intensive care unit-The PROSACAB study. *PLoS One*. 2019;14(9):e0220686.
239. Launes C, Esteban E, Balaguer M, Alsina M, Cambra F-J, Jordan I. Procalcitonin-guidance reduces antibiotic exposure in children with nosocomial infection (PRORANI). *J Infect*. 2016 Feb;72(2):250–3.
240. Coelho MCM, Tannuri U, Tannuri ACA, Reingenheim C, Troster EJ. Is procalcitonin useful to differentiate rejection from bacterial infection in the early post-operative period of liver transplantation in children? *Pediatr Transplant*. 2009 Dec;13(8):1004–6.
241. de Kruif MD, Lemaire LC, Giebelen IA, Struck J, Morgenthaler NG, Papassotiriou J, et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med*. 2008 Mar;34(3):518–22.
242. Temmesfeld-Wollbrück B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost*. 2007 Nov;98(5):944–51.
243. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kaspříková N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection*. 2011 Oct;39(5):411–7.
244. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005;9(6):R816–824.
245. Solé-Ribalta A, Bobillo-Pérez S, Valls A, Girona-Alarcón M, Launes C, Cambra FJ, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin in septic paediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1089–96.
246. Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Cambor P, Botrán M, Medina A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study. *Crit Care* 2013 Oct 16;17(5):R240.

247. Jordan I, Corniero P, Balaguer M, Ortiz J, Vila D, Velasco J, et al. Adrenomedullin is a useful biomarker for the prognosis of critically ill septic children. *Biomark Med.* 2014;8(9):1065–72.
248. Andaluz-Ojeda D, Nguyen HB, Meunier-Beillard N, Cicuéndez R, Quenot J-P, Calvo D, et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Ann Intensive Care.* 2017 Dec;7(1):15.
249. Alcoba G, Manzano S, Lacroix L, Galetto-Lacour A, Gervais A. Proadrenomedullin and copeptin in pediatric pneumonia: a prospective diagnostic accuracy study. *BMC Infect Dis.* 2015 Aug;15:347.
250. Agnello L, Bivona G, Parisi E, Lucido GD, Iacona A, Ciaccio AM, et al. Presepsin and Midregional Proadrenomedullin in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Lab Med.* 2020 Nov;51(6):585–91.
251. Míguez C, Tomatis Souverbielle C, Haro A, Guerrero G, Pérez-Egido L, García-Gamiz M, et al. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am J Emerg Med.* 2016 Dec;34(12):2298–305.
252. Peñalver Penedo R, Rupérez Lucas M, Álvarez-Sala Walther LA, Torregrosa Benavent A, Casas Losada ML, Bañuelos Andrio L, et al. MR-Proadrenomedullin as biomarker of renal damage in urinary tract infection in children. *BMC Pediatr.* 2021 Jun;21(1):292.
253. Pratt A, Attia MW. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* 2007 Feb;49(1):31–5.
254. Cavallazzi R, Bennin C-L, Hirani A, Gilbert C, Marik PE. Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2010 Dec;25(6):353–7.
255. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem.* 2003 Jan;49(1):60–8.
256. Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:594645.
257. Hanna WJ, Berrens Z, Langner T, Lahni P, Wong HR. Interleukin-27: a novel biomarker in predicting bacterial infection among the critically ill. *Crit Care.* 2015 Oct 30;19:378.
258. Guinard-Barbier S, Grabar S, Chenevier-Gobeaux C, Quinquis L, Schmidt J, Kierzek G, et al. Is mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP) an accurate marker of bacteremia in pyelonephritis? *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2011 Jun;16(4):355–63.
259. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1277–83.

260. Loonen AJM, de Jager CPC, Tosserams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014;9(1):e87315.
261. Tschaikowsky K, Sägnér S, Lehnert N, Kaul M, Ritter J. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1854–60.
262. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Feb;63(1):41–52.
263. Latour-Pérez J, Alcalá-López A, García-García M-A, Sánchez-Hernández JF, Abad-Terrado C, Viedma-Contreras JA, et al. Diagnostic accuracy of sTREM-1 to identify infection in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Clin Biochem*. 2010 Jun;43(9):720–4.
264. Yoon SH, Kim EH, Kim HY, Ahn JG. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 30;19(1):760.
265. Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, Thomakos N, Perrea DN, Daskalakis G. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018 May;177(5):625–32.
266. Plesko M, Suvada J, Makohusova M, Waczulikova I, Behulova D, Vasilenkova A, et al. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients. *Neoplasma*. 2016;63(5):752–60.
267. Pollock E, Ford-Jones EL, Corey M, Barker G, Mindorff CM, Gold R, et al. Use of the Pediatric Risk of Mortality score to predict nosocomial infection in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1991 Feb;19(2):160–5.
268. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med*. 1997 Feb;23(2):201–7.
269. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan;15(1):46–54.
270. Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jun;12(6):480–7.
271. Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jun;10(6):417–32.
272. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):4–11.
273. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, Mudde AH, Dofferhoff TSM, Richter C, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jan;86(1):26–38.

274. Del Rosal T, Méndez-Echevarría A, García-Vera C, Escosa-García L, Agud M, Chaves F, et al. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization in Spanish Children. The COSACO Nationwide Surveillance Study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4643–51.
275. Fernández-Reyes M, Vicente D, Gomariz M, Esnal O, Landa J, Oñate E, et al. High Rate of Fecal Carriage of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Healthy Children in Gipuzkoa, Northern Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Mar;58(3):1822–4.
276. Mowlaboccus S, Jolley KA, Bray JE, Pang S, Lee YT, Bew JD, et al. Clonal Expansion of New Penicillin-Resistant Clade of *Neisseria meningitidis* Serogroup W Clonal Complex 11, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2017 Aug;23(8):1364–7.
277. Bertrand S, Carion F, Wintjens R, Mathys V, Vanhoof R. Evolutionary changes in antimicrobial resistance of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Belgium from 2000 to 2010: increasing prevalence of penicillin nonsusceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 May;56(5):2268–72.
278. Willerton L, Lucidarme J, Walker A, Lekshmi A, Clark SA, Walsh L, et al. Antibiotic resistance among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in England, Wales and Northern Ireland (2010/11 to 2018/19). *PLoS One.* 2021;16(11):e0260677.
279. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2013 Sep;14(7):686–93.
280. Prevalence of hospital-acquired infections in Spain. EPINE Working Group. *J Hosp Infect.* 1992 Jan;20(1):1–13.
281. Gravel D, Matlow A, Ofner-Agostini M, Loeb M, Johnston L, Bryce E, et al. A point prevalence survey of health care-associated infections in pediatric populations in major Canadian acute care hospitals. *Am J Infect Control.* 2007 Apr;35(3):157–62.
282. Gilio AE, Stape A, Pereira CR, Cardoso MF, Silva CV, Troster EJ. Risk factors for nosocomial infections in a critically ill pediatric population: a 25-month prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000 May;21(5):340–2.
283. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HAE-R, Barakat SSED, Hassan IAR. One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. *J Trop Pediatr.* 2006 Jun;52(3):185–91.
284. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2010 Sep 10;10:66.
285. Patrick SW, Kawai AT, Kleinman K, Jin R, Vaz L, Gay C, et al. Health care-associated infections among critically ill children in the US, 2007-2012. *Pediatrics.* 2014 Oct;134(4):705–12.

286. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics*. 1999 Apr;103(4):e39.
287. Odetola FO, Moler FW, Dechert RE, VanDerElzen K, Chenoweth C. Nosocomial catheter-related bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: risk and rates associated with various intravascular technologies. *Pediatr Crit Care Med* . 2003 Oct;4(4):432–6.
288. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Hijazi O, Cunningham G, Francis C. Rate, risk factors and outcomes of catheter-related bloodstream infection in a paediatric intensive care unit in Saudi Arabia. *J Hosp Infect*. 2006 Feb;62(2):207–13.
289. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, Allen-Bridson K, Morrell G, Anttila A, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013 Apr;41(4):286–300.
290. Patria MF, Chidini G, Ughi L, Montani C, Prandi E, Galeone C, et al. Ventilator-associated pneumonia in an Italian pediatric intensive care unit: a prospective study. *World J Pediatr*. 2013 Nov;9(4):365–8.
291. Elward AM. Pediatric ventilator-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 May;22(5):445–6.
292. de Neef M, Bakker L, Dijkstra S, Raymakers-Janssen P, Vileito A, Ista E. Effectiveness of a Ventilator Care Bundle to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia at the PICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med J*. 2019 May;20(5):474–80.
293. Joram N, de Saint Blanquat L, Stamm D, Launay E, Gras-Le Guen C. Healthcare-associated infection prevention in pediatric intensive care units: a review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 Oct;31(10):2481–90.
294. Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, Kabra SK. Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents. *Indian J Pediatr*. 2018 Oct;85(10):861–6.
295. Muszynski JA, Sartori J, Steele L, Frost R, Wang W, Khan N, et al. Multidisciplinary quality improvement initiative to reduce ventilator-associated tracheobronchitis in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 Jun;14(5):533–8.
296. D’Souza S, Guhadasan R, Jennings R, Siner S, Paulus S, Thorburn K, et al. Procalcitonin and Other Common Biomarkers Do Not Reliably Identify Patients at Risk for Bacterial Infection After Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Mar;20(3):243–51.
297. Hatachi T, Tachibana K, Inata Y, Tominaga Y, Hirano A, Kyogoku M, et al. Risk Factors for Healthcare-Associated Infections After Pediatric Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Mar;19(3):237–44.
298. Bryant KA, Woods CR. Healthcare-acquired infections due to Gram-positive bacteria. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 May;27(5):455–6.

299. Aktar F, Tekin R, Güneş A, Ülgen C, Tan İ, Ertuğrul S, et al. Determining the Independent Risk Factors and Mortality Rate of Nosocomial Infections in Pediatric Patients. *BioMed Res Int*. 2016;2016:7240864.
300. Erdem H, Dizbay M, Karabey S, Kaya S, Demirdal T, Koksall I, et al. Withdrawal of *Staphylococcus aureus* from intensive care units in Turkey. *Am J Infect Control*. 2013 Nov;41(11):1053–8.
301. Benner KW, Prabhakaran P, Lowros AS. Epidemiology of infections due to extended-spectrum Beta-lactamase-producing bacteria in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2014 Apr;19(2):83–90.
302. Blaschke AJ, Korgenski EK, Daly JA, LaFleur B, Pavia AT, Byington CL. Extended-spectrum beta-lactamase-producing pathogens in a children’s hospital: a 5-year experience. *Am J Infect Control*. 2009 Aug;37(6):435–41.
303. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O’Neill K, Kett DH, et al. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma*. 2000 Oct;49(4):638–45; discussion 645-646.
304. Kollef MH, Torres A, Shorr AF, Martin-Loeches I, Micek ST. Nosocomial Infection. *Crit Care Med*. 2021 Feb 1;49(2):169–87.
305. Girona-Alarcón M, Fresán E, Garcia-Garcia A, Bobillo-Perez S, Balaguer M, Felipe A, et al. Device-associated multidrug-resistant bacteria surveillance in critically ill children: 10 years of experience. *Acta Paediatr*. 2021 Jan;110(1):203–9.
306. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Pediatric Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2017;12(1):e0171216.
307. Logan LK, Braykov NP, Weinstein RA, Laxminarayan R, CDC Epicenters Prevention Program. Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2014 Dec;3(4):320–8.
308. Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in paediatric patients in 20 countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2019 Jul 1;97(7):486-501B.
309. Sahbudak Bal Z, Bekmezci N, Soylu M, Sen S, Avcu G, Aydemir S, et al. The prospective evaluation of risk factors and clinical influence of carbapenem resistance in children with gram-negative bacteria infection. *Am J Infect Control*. 2018 Feb;46(2):147–53.
310. Alvares PA, Arnoni MV, da Silva CB, Sáfadi M a. P, Mimica MJ. Carbapenem-resistant Gram-negative bloodstream infections in critically ill children: outcome and risk factors in a tertiary teaching hospital in South America. *J Hosp Infect*. 2019 Feb;101(2):188–9.

311. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open*. 2016 Nov 3;6(11):e012675.
312. De Luca M, Donà D, Montagnani C, Lo Vecchio A, Romanengo M, Tagliabue C, et al. Antibiotic Prescriptions and Prophylaxis in Italian Children. Is It Time to Change? Data from the ARPEC Project. *PloS One*. 2016;11(5):e0154662.
313. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jun;32(6):e242-253.
314. Bellomo R, Bersten AD, Boots RJ, Bristow PJ, Dobb GJ, Finfer SR, et al. The use of antimicrobials in ten Australian and New Zealand intensive care units. The Australian and New Zealand Intensive Care Multicentre Studies Group Investigators. *Anaesth Intensive Care*. 1998 Dec;26(6):648–53.
315. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
316. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef C, et al. Different patterns of inappropriate antimicrobial use in surgical and medical units at a tertiary care hospital in Switzerland: a prevalence survey. *PloS One*. 2010 Nov 16;5(11):e14011.
317. Usluer G, Ozgunes I, Leblebicioglu H, Turkish Antibiotic Utilization Study Group. A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005 Oct 3;4:16.
318. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):e51-77.
319. Daneman N, Rishu AH, Xiong W, Bagshaw SM, Cook DJ, Dodek P, et al. Bacteremia Antibiotic Length Actually Needed for Clinical Effectiveness (BALANCE): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Apr 18;16:173.
320. Montravers P, Augustin P, Grall N, Desmard M, Allou N, Marmuse J-P, et al. Characteristics and outcomes of anti-infective de-escalation during health care-associated intra-abdominal infections. *Crit Care*. 2016 Apr 7;20:83.
321. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014 Oct;40(10):1399–408.
322. Liu P, Ohl C, Johnson J, Williamson J, Beardsley J, Luther V. Frequency of empiric antibiotic de-escalation in an acute care hospital with an established Antimicrobial Stewardship Program. *BMC Infect Dis*. 2016 Dec 12;16(1):751.

323. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care I.* 2010;14(6):R225.
324. Warren MM, Gibb AP, Walsh TS. Antibiotic prescription practice in an intensive care unit using twice-weekly collection of screening specimens: a prospective audit in a large UK teaching hospital. *J Hosp Infect.* 2005 Feb;59(2):90–5.
325. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):32–40.
326. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med.* 2012 May;40(5):1404–9.
327. Montravers P, Piednoir P, Allou N. De-escalation: in drug we trust. *Crit Care Med.* 2012 May;40(5):1645–6.
328. Battula V, Krupanandan RK, Nambi PS, Ramachandran B. Safety and Feasibility of Antibiotic De-escalation in Critically Ill Children With Sepsis - A Prospective Analytical Study From a Pediatric ICU. *Front Pediatr.* 2021;9:640857.
329. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan J-M, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10(3):R78.
330. Mesquita MN, Godoy LE, Kabbout HA, Servin ML. Antibiotic escalation with the inclusion of a checklist in the pediatric intensive care unit. *Rev Chil Infectol.* 2020 Aug;37(4):349–55.
331. Claridge JA, Pang P, Leukhardt WH, Golob JF, Carter JW, Fadlalla AM. Critical analysis of empiric antibiotic utilization: establishing benchmarks. *Surg Infect.* 2010 Apr;11(2):125–31.
332. Briassoulis G, Natsi L, Tsorva A, Hatzis T. Prior antimicrobial therapy in the hospital and other predisposing factors influencing the usage of antibiotics in a pediatric critical care unit. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2004 Apr 17;3:4.
333. Aarts M-AW, Granton J, Cook DJ, Bohnen JMA, Marshall JC. Empiric antimicrobial therapy in critical illness: results of a surgical infection society survey. *Surg Infect.* 2007 Jun;8(3):329–36.
334. Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Nilsson LE, Walther SM, et al. Prescription of antibiotic agents in Swedish intensive care units is empiric and precise. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):63–9.
335. Obolski U, Kassem E, Na'amnih W, Tannous S, Kagan V, Muhsen K. Unnecessary antibiotic treatment of children hospitalised with respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis: risk factors and prescription patterns. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021 Dec;27:303–8.

336. Ruiz M, Torres A, Ewig S, Marcos MA, Alcón A, Lledó R, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia: evaluation of outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):119–25.
337. Solé Violán J, Fernández JA, Benítez AB, Cardeñosa Cendrero JA, Rodríguez de Castro F. Impact of quantitative invasive diagnostic techniques in the management and outcome of mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):2737–41.
338. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006 Sep;81(9):1159–71.
339. Namias N, Harvill S, Ball S, McKenney MG, Salomone JP, Sleeman D, et al. Empiric therapy of sepsis in the surgical intensive care unit with broad-spectrum antibiotics for 72 hours does not lead to the emergence of resistant bacteria. *J Trauma*. 1998 Nov;45(5):887–91.
340. van de Pol AC, Wolfs TFW, Tacke CEA, Uiterwaal CSP, Forster J, van Loon AM, et al. Impact of PCR for respiratory viruses on antibiotic use: theory and practice. *Pediatr Pulmonol*. 2011 May;46(5):428–34.
341. Rogers BB, Shankar P, Jerris RC, Kotzbauer D, Anderson EJ, Watson JR, et al. Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 May;139(5):636–41.
342. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):58–66.
343. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1531–5.
344. Peres Bota D, Lopes Ferreira F, Mélot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):811–6.
345. O’Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1330–49.
346. Swanson JM, Wood GC, Croce MA, Mueller EW, Boucher BA, Fabian TC. Utility of preliminary bronchoalveolar lavage results in suspected ventilator-associated pneumonia. *J Trauma*. 2008 Dec;65(6):1271–7.
347. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1656–63.
348. Snyder SR, Favoretto AM, Baetz RA, Derzon JH, Madison BM, Mass D, et al. Effectiveness of practices to reduce blood culture contamination: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2012 Sep;45(13–14):999–1011.

349. Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*. 2007 May;119(5):891–6.
350. Hernández-Bou S, Álvarez Álvarez C, Campo Fernández MN, García Herrero MA, Gené Giralt A, Giménez Pérez M, et al. [Blood cultures in the paediatric emergency department. Guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2016 May;84(5):294.e1-9.
351. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep ;63(5):e61–111.
352. Kim JH, Gallis HA. Observations on spiraling empiricism: its causes, allure, and perils, with particular reference to antibiotic therapy. *Am J Med*. 1989 Aug;87(2):201–6.
353. Felsenstein S, Bender JM, Sposto R, Gentry M, Takemoto C, Bard JD. Impact of a Rapid Blood Culture Assay for Gram-Positive Identification and Detection of Resistance Markers in a Pediatric Hospital. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Mar;140(3):267–75.
354. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2336–43.
355. Borges I, Carneiro R, Bergo R, Martins L, Colosimo E, Oliveira C, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*. 2020 Jun 1;24(1):281.
356. Dean P, Florin TA. Factors Associated With Pneumonia Severity in Children: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018 Dec 3;7(4):323–34.
357. Reny J-L, Vuagnat A, Ract C, Benoit M-O, Safar M, Fagon J-Y. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):529–35.
358. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent J-L. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003 Nov;31(11):2579–84.
359. Apostolopolou E, Raftopoulos V, Terzis K, Pissaki K, Pagoni M, Delibasi S. Infection probability score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of infection onset in haematology-oncology patients. *J Clin Nurs*. 2010 Jun;19(11–12):1560–8.
360. Wang D, Lai X, Liu C, Xiong Y, Zhang X. Influence of supplemental parenteral nutrition approach on nosocomial infection in pediatric intensive care unit of Emergency Department: a retrospective study. *Nutr J*. 2015 Oct 6;14:103.

361. Hon KL, Luk MP, Fung WM, Li CY, Yeung HL, Liu PK, et al. Mortality, length of stay, bloodstream and respiratory viral infections in a pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2017 Apr;38:57–61.
362. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, Fraser VJ. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):868–72.
363. Slonim AD, Kurtines HC, Sprague BM, Singh N. The costs associated with nosocomial bloodstream infections in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2001 Apr;2(2):170–4.
364. Kabbani MS, Ismail SR, Fatima A, Shafi R, Idris JA, Mehmood A, et al. Urinary tract infection in children after cardiac surgery: Incidence, causes, risk factors and outcomes in a single-center study. *J Infect Public Health*. 2016 Oct;9(5):600–10.
365. Fukuoka K, Furuichi M, Ito K, Morikawa Y, Watanabe I, Shimizu N, et al. Longer Duration of Urinary Catheterization Increases Catheter-Associated Urinary Tract Infection in PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2018 Oct;19(10):e547–50.
366. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 1996 May;24(5):875–8.
367. Tullu MS, Deshmukh CT, Baveja SM. Bacterial nosocomial pneumonia in Paediatric Intensive Care Unit. *J Postgrad Med*. 2000 Mar;46(1):18–22.
368. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*. 2001 Aug;120(2):555–61.
369. Fayon MJ, Tucci M, Lacroix J, Farrell CA, Gauthier M, Lafleur L, et al. Nosocomial pneumonia and tracheitis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):162–9.
370. Charles PE, Kus E, Aho S, Prin S, Doise J-M, Olsson N-O, et al. Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report. *BMC Infect Dis*. 2009 Apr 22; 9:49.
371. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. [Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients]. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3;125(20):761–5.
372. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin*. 2011 Apr;27(2):253–63.
373. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. European Study Group. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000 Apr;21(4):260–3.
374. Matlow AG, Wray RD, Cox PN. Nosocomial urinary tract infections in children in a pediatric intensive care unit: a follow-up after 10 years. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jan;4(1):74–7.

375. Jacobs JP, He X, Mayer JE, Austin EH, Quintessenza JA, Karl TR, et al. Mortality Trends in Pediatric and Congenital Heart Surgery: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2016 Oct;102(4):1345–52.
376. Turcotte RF, Brozovich A, Corda R, Demmer RT, Biagas KV, Mangino D, et al. Health care-associated infections in children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2014 Dec;35(8):1448–55.
377. Grisarú-Soen G, Paret G, Yahav D, Boyko V, Lerner-Geva L. Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 Mar;10(2):202–6.
378. Valera M, Scolfaro C, Cappello N, Gramaglia E, Grassitelli S, Abbate MT, et al. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001 Dec;22(12):771–5.
379. Algra SO, Driessen MMP, Schadenberg AWL, Schouten ANJ, Haas F, Bollen CW, et al. Bedside prediction rule for infections after pediatric cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):474–81.
380. Levy I, Ovadia B, Erez E, Rinat S, Ashkenazi S, Birk E, et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Infect*. 2003 Feb;53(2):111–6.
381. Murray MT, Krishnamurthy G, Corda R, Turcotte RF, Jia H, Bacha E, et al. Surgical site infections and bloodstream infections in infants after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul;148(1):259–65.
382. Katayanagi T. Nasal methicillin-resistant *S. aureus* is a major risk for mediastinitis in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2015;21(1):37–44.
383. Ventura AMC, Shieh HH, Bouso A, Góes PF, de Cássia F O Fernandes I, de Souza DC, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015 Nov;43(11):2292–302.
384. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, Gossett JM, Shinkawa T, Uppu SC, et al. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2013 Feb;34(2):341–7.
385. Beck GC, Brinkkoetter P, Hanusch C, Schulte J, van Ackern K, van der Woude FJ, et al. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care*. 2004 Dec;8(6):485–91.
386. Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1992 Dec;20(12):1644–9.
387. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med*. 1994 Nov;22(11):1747–53.

388. Audry-Degardin E, Dubos F, Leteurtre S, Beaucaire G, Leclerc F. [Evaluation of the antibiotic prescription in a paediatric intensive care unit]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2007 Feb;14(2):157–63.
389. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Feb;11(2):101–8.
390. Matson A, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 1991 May;19(2):182–6.
391. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10(2):R63.
392. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Feb;72(1–2):69–80.
393. Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, Stevens R, Moll H, Lakhanpaul M, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ*. 2011 Jun 8;342:d3082.
394. Lee TG, Yu ST, So CH. Predictive value of C-reactive protein for the diagnosis of meningitis in febrile infants under 3 months of age in the emergency department. *Yeungnam Univ J Med*. 2020 Apr;37(2):106–11.
395. Marcus N, Mor M, Amir L, Mimouni M, Waisman Y. Validity of the quick-read C-reactive protein test in the prediction of bacterial pneumonia in the pediatric emergency department. *Eur J Emerg Med* 2008 Jun;15(3):158–61.
396. Barak-Corren Y, Horovits Y, Erlichman M, Picard E. The prognostic value of C-reactive protein for children with pneumonia. *Acta Paediatr r 1992*. 2021 Mar;110(3):970–6.
397. Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, Panopoulou MK, Christophoridis EK, Kouliatsis GA, et al. Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter-related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2012 Oct 8;12:247.
398. Nielsen MJ, Baines P, Jennings R, Siner S, Kolamunnage-Dona R, Newland P, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, resistin and the APTT waveform for the early diagnosis of serious bacterial infection and prediction of outcome in critically ill children. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246027.
399. Lautz AJ, Dziorny AC, Denson AR, O'Connor KA, Chilutti MR, Ross RK, et al. Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2016 Dec;179:74–81.e2.

400. Downes KJ, Weiss SL, Gerber JS, Klieger SB, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. A Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) Study. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017 Jun 1;6(2):134–41.
401. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 Jul;9(4):407–13.
402. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2007 Mar;33(3):477–84.
403. Jaimes FA, De La Rosa GD, Valencia ML, Arango CM, Gomez CI, Garcia A, et al. A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis. *BMC Anesthesiol.* 2013 Sep 19;13(1):23.
404. Hattori T, Nishiyama H, Kato H, Ikegami S, Nagayama M, Asami S, et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol.* 2014 Jan;141(1):43–51.
405. Laukemann S, Kasper N, Kulkarni P, Steiner D, Rast AC, Kutz A, et al. Can We Reduce Negative Blood Cultures With Clinical Scores and Blood Markers? Results From an Observational Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(49):e2264.
406. Klingele M, Bomberg H, Poppleton A, Minko P, Speer T, Schäfers H-J, et al. Elevated procalcitonin in patients after cardiac surgery: a hint to nonocclusive mesenteric ischemia. *Ann Thorac Surg.* 2015 Apr;99(4):1306–12.
407. Maisel A, Neath S-X, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar;14(3):278–86.
408. Yang M, Choi SJ, Lee J, Lee DG, Kim Y-J, Park Y-J, et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic marker of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PloS One.* 2019;14(12):e0225765.
409. Carrol ED, Newland P, Riordan F a. I, Thomson APJ, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child.* 2002 Apr;86(4):282–5.
410. Dubos F, Moulin F, Gajdos V, De Suremain N, Biscardi S, Lebon P, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr.* 2006 Jul;149(1):72–6.
411. Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Vikse J, Tomaszewski KA, Walocha JA. Procalcitonin as a Serum Biomarker for Differentiation of Bacterial Meningitis From Viral Meningitis in Children: Evidence From a Meta-Analysis. *Clin Pediatr (Phila).* 2016 Jul;55(8):749–64.

412. Zhang H, Yang J, Lin L, Huo B, Dai H, He Y. Diagnostic value of serum procalcitonin for acute pyelonephritis in infants and children with urinary tract infections: an updated meta-analysis. *World J Urol.* 2016 Mar;34(3):431–41.
413. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2015 May;21(5):474–81.
414. Lee S-H, Chan R-C, Wu J-Y, Chen H-W, Chang S-S, Lee C-C. Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2013 Dec;67(12):1350–7.
415. Mandell IM, Aghamohammadi S, Deakers T, Khemani RG. Procalcitonin to Detect Suspected Bacterial Infections in the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Jan;17(1):e4-12.
416. Ozsurekci Y, Oktay Arıkan K, Bayhan C, Karadağ-Öncel E, Emre Aycan A, Gürbüz V, et al. Can procalcitonin be a diagnostic marker for catheter-related blood stream infection in children? *J Pediatr (Rio J).* 2016 Aug;92(4):414–20.
417. El-Solh AA, Vora H, Knight PR, Porhomayon J. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med.* 2011 Jun;39(6):1251–6.
418. Park JH, Kim DH, Jang HR, Kim M-J, Jung S-H, Lee JE, et al. Clinical relevance of procalcitonin and C-reactive protein as infection markers in renal impairment: a cross-sectional study. *Crit Care.* 2014 Nov 19;18(6):640.
419. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol.* 2011 Feb;135(2):182–9.
420. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, et al. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock Augusta Ga.* 2006 Jul;26(1):10–2.
421. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012 Jul 18;12:157.
422. Cals JW, Ebell MH. C-reactive protein: guiding antibiotic prescribing decisions at the point of care. *Br J Gen Pract.* 2018 Mar;68(668):112–3.
423. Hu R, Gong Y, Wang Y. Relationship of Serum Procalcitonin Levels to Severity and Prognosis in Pediatric Bacterial Meningitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2015 Oct;54(12):1141–4.
424. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervaix A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics.* 2003 Nov;112(5):1054–60.

425. Pérez SB, Rodríguez-Fanjul J, García IJ, Hernando JM, Iriondo Sanz M. Procalcitonin Is a Better Biomarker than C-Reactive Protein in Newborns Undergoing Cardiac Surgery: The PROKINECA Study. *Biomark Insights*. 2016;11:123–9.
426. Oksuz L, Somer A, Salman N, Erk O, Gurler N. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. *Braz J Microbiol I*. 2014;45(4):1415–21.
427. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H-S. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta* 2012 Nov 12;413(21–22):1731–6.
428. Silvestre J, Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, et al. Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med*. 2009 May;35(5):909–13.
429. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Mar;7(3):210–7.
430. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019 Apr;120(4):5852–9.
431. Chengfen Y, Tong L, Xinjing G, Zhibo L, Lei X. Accuracy of procalcitonin for diagnosis of sepsis in adults: a Meta-analysis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 Sep;27(9):743–9.
432. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426–35.
433. Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2019;7:22.
434. Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, Jenkner A, Balduzzi S, Calò Carducci F, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Apr 24;17(1):302.
435. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001 Jan;27(1):211–5.
436. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1232–8.
437. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31(6):1737–41.
438. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Leone C, et al. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006 Feb;91(2):117–20.

439. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonça A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999 Mar;27(3):498–504.
440. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006 Jul;34(7):1996–2003.